

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 344 634
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 89109511.9

(51) Int. Cl. 4: **C07D 209/34** , **C07D 215/22** ,
A61K 31/40 , **A61K 31/47**

(22) Anmeldetag: 26.05.89

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten:
ES + GR.

Sandhofer Strasse 116
D-6800 Mannheim 31(DE)

(30) Priorität: 03.06.88 DE 3818830

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
06.12.89 Patentblatt 89/49

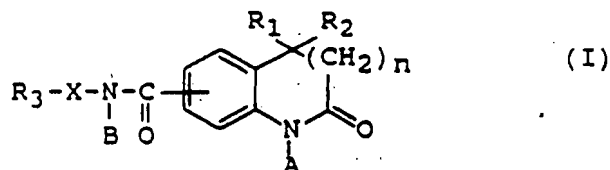
(72) Erfinder: von der Saal, Wolfgang, Dr.rer.nat.
Neuer Burgweg 3
D-6940 Weinheim(DE)
Erfinder: Mertens, Alfred, Dr.rer.nat.
Beethovenstrasse 20
D-6905 Schriesheim(DE)
Erfinder: Boehm, Erwin, Dr.med.
Hinterer Rindweg 37
D-6802 Ladenburg(DE)

(64) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH

(54) Bicyclische Carboxamide, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

A und B gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Benzyl- oder eine Cycloalkylgruppe bedeutet,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl- oder eine Cycloalkylgruppe bedeutet,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylring bilden,

n die Werte 0 oder 1 annehmen kann,

X eine Bindung oder eine Alkylengruppe bedeutet,

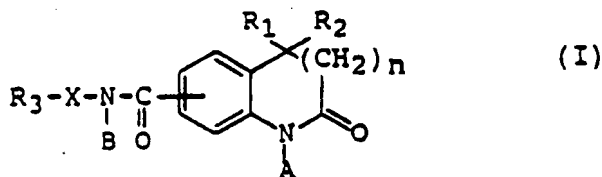
R₃ einen aromatischen heterocyclischen, substituierten oder unsubstituierten Fünf- oder Sechsring darstellt, wobei die Fünf- oder Sechsringe mit einem Phenylring oder einem weiteren aromatischen Fünf- oder Sechsring zu einem Bicyclus kondensiert sein können, der durch Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxyl-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert sein kann, oder R₃ einen substituierten oder unsubstituierten Phenyl- oder Naphthylrest bedeutet.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen. Die zur Herstellung der Verbindungen verwendete Ausgangsstoffe sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

EP 0 344 634 A1

Bicyclische Carboxamide, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

A und B gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkiny-, Benzyl- oder eine Cycloalkylgruppe bedeuten,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, oder Cycloalkylgruppe

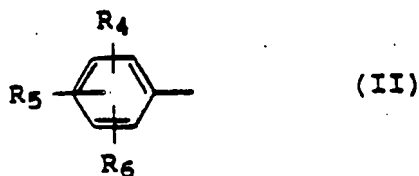
R₂ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylring bilden,

n die Werte 0 oder 1 annehmen kann,

X eine Bindung oder eine Alkylengruppe bedeutet,

R₃ einen aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsring mit 1 bis 4 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können und die Sechsringe gewünschtenfalls durch eine Pyridinyloxy- oder Phenyloxygruppe substituiert sein können oder die Fünf- oder Sechsringe mit einem Phenylring oder einem aromatischen Fünf- oder Sechsring mit 1 bis 4 Heteroatomen zu einem Bicyclus kondensiert sein können und gewünschtenfalls die Fünf- oder Sechsringe, die Bicyclen, die Pyridinyloxy- und die Phenyloxygruppe durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxyl-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert sein können, oder

R₃ einen Phenylring der allgemeinen Formel II bedeutet,



wobei R₄, R₅, R₆ gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Imidazolylgruppe, eine gewünschtenfalls mit Alkylgruppen substituierte Oxopyridazinylgruppe, die gewünschtenfalls hydriert sein kann, eine Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Phenylsulfonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyltrifluormethansulfonylamino-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Pyridinyloxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxyalkyloxy-, Alkoxy-carbonylalkyloxy-, Dialkylamino-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können oder R₃ einen Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Biphenyl-, Methylendioxyphenyl- oder Ethylendioxyphenylrest bedeutet,

mit der Maßgabe, daß für den Fall, daß n die Zahl 1 und R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom bedeuten, X keine Alkylengruppe sein kann, deren Tautomere, optisch aktive Formen oder physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organi-

Bicyclische Carboxamide, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

scher Säuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Für den Fall, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I ein Asymmetriezentrum oder eine Asymmetrieebene besitzen, sind auch die optisch aktiven Formen und racemischen Gemische dieser Verbindungen Gegenstand der Erfindung.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere wirken sie hemmend auf die Erythrozytenaggregation und können somit Verwendung finden zur Behandlung von Krankheiten des Herz- und Kreislaufsystems, bei denen in der Pathogenese die Erythrozytenaggregation eine wichtige Rolle spielt, wie z.B. periphere, coronare und cerebrale Durchblutungsstörungen und Schockzustände. Die Verbindungen beeinflussen darüber hinaus auch die Thrombozytenfunktion. Sie können ferner die Herzkraft steigern und blutdrucksenkend wirken.

Aus dem Stand der Technik sind Verbindungen mit ähnlicher Struktur wie die der vorliegenden Erfindung bereits bekannt:

a) In der Patentschrift DE 3204892 (Anmeldetag 12.2.82, Otsuka) sind Verbindungen (Carbostyrylderivate), beschrieben, in denen A ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Phenylalkylgruppe, R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom, n die Zahl 1, B eine Alkylgruppe, X eine Alkylengruppe und R₃ eine Phenylgruppe, die durch eine Alkoxy-, Halogen oder Alkylendioxygruppe substituiert sein kann, darstellen. Diese Verbindungen erhöhen die myokardiale Kontraktion, den Koronarblutfluß und haben eine blutdrucksenkende Wirkung, und werden deshalb als Cardiotonika eingesetzt.

b) In den Patentanmeldungen JP 12515/1978 und JP 118771/1976 sind Verbindungen (Carbostyrylderivate) beschrieben, in denen A und B die unter a) angegebenen Bedeutungen haben, sowohl R₁ als auch R₂ jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten, X eine Methylengruppe und R₃ eine gewünschtenfalls substituierte Phenylgruppe darstellen. Diese Verbindungen sind lediglich als Zwischenprodukte für die Herstellung von pharmazeutischen Chemikalien beschrieben.

Die aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen werden für den Fall, daß n die Zahl 1 bedeutet, R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom darstellen und X dann keine Alkylengruppe bedeuten darf, von der vorliegenden Erfindung nicht umfaßt.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I A oder B eine Alkylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Gruppen mit 1-6 C-Atomen zu verstehen. In diesem Sinne kommen insbesondere die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Isopropyl-, Isobutyl- und tert.-Butylgruppen in Frage. Bedeutet in der allgemeinen Formel I A oder B eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Gruppen mit 2-6 C-Atomen zu verstehen. In diesem Sinne kommen insbesondere die Allyl-, Propargyl-, Butenyl- und Isobutenylgruppen in Frage. Bedeutet in der allgemeinen Formel I A oder B eine Cycloalkylgruppe, so sind darunter Ringe mit 3-7 C-Atomen zu verstehen. In diesem Sinne kommen insbesondere die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppen in Frage.

Für den Fall, daß R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkenylgruppe bedeutet, können R₁ und R₂ gleich oder verschieden sein. R₂ kann ferner eine durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Amino- oder Hydrazinogruppe substituierte Carbonylgruppe darstellen. Die zuvor bei R₁ und R₂ genannten Alkyl- oder Alkoxyteile können geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein und 1 bis 6 bzw. 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Insbesondere kommen jedoch Wasserstoff, die Methyl-, Ethyl-, Allyl-, Acetyl-, Propionyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- und Hydrazinocarbonylgruppe für R₁ bzw. R₂ in Frage.

Für den Fall, daß R₁ ein Wasserstoffatom darstellt, so ist R₂ bevorzugt eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Amino- oder Hydrazinogruppe substituierte Carbonylgruppe. Bevorzugt in diesem Sinne sind die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Allyl-, Acetyl-, Propionyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, und Hydrazinocarbonylgruppe.

R₁ und R₂ können zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, auch einen Cycloalkylring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden, vorzugsweise handelt es sich dabei um die Spirocyclopropyl-, Spirocyclobutyl-, Spirocyclopentyl-, und Spirocyclohexylgruppe.

Stellt R₁ eine Cycloalkylgruppe dar, so kann diese 3-7 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt kommen die bei der Definition von A oder B genannten Gruppen in Frage, insbesondere jedoch der Cyclopentyl- und Cyclohexylrest.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I X eine Alkylengruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Ketten mit 1 bis 6 C-Atomen zu verstehen. Besonders bevorzugt sind die Methylen-, Ethylen-,

Propylen- und Butylengruppe.

Nimmt in der allgemeinen Formel I n den Wert 0 an, so handelt es sich bei den Verbindungen um Substituierte

- 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-carboxamide oder 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-5-carboxamide oder
 5 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-6-carboxamide oder
 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-7-carboxamide; nimmt n den Wert 1 an, so werden die Substanzen als
 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-5-chinolincarboxamide oder
 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-6-chinolincarboxamide oder
 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarboxamide oder
 10 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-8-chinolincarboxamide bezeichnet.

- Die bei R₃ angegebenen Heterocyclischen Fünf- oder Sechsringe mit 1 bis 4 bzw. 1 bis 5 Heteroatomen, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- oder Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und gegebenenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoff tragen können, bedeuten bevorzugt den Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-,
 15 Imidazolyl-, Thiazolyl-, Tetrazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Triazolyl-, Thiadiazolyl-, Oxadiazolyl-,
 Pyrazinyl-, N,N'-Dioxy-pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-,
 Triazinyl-, Tetrazinyl-, Pyridinyl- und den N-Oxypyridinylrest.

- Sind die aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsringe mit einem Phenylring kondensiert, so sind der Indolyl-, Indazolyl-, Benzimidazolyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Cinnoliny-, Phthalazinyl-,
 20 Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Benzoxazolyl-, Benzoisoxazolyl-,
 Benzothiazolyl-, Benzoisothiazolyl-, Benzotriazolyl- und der Benzothiadiazolylrest bevorzugt.

- Sind die aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsringe mit einem weiteren aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsring zu einem Bicyclus kondensiert, so sind darunter bevorzugt der Naphthyridinyl-, Pteridinyl-, Purinyl-, Indoliziny-, Thiopheno[2,3-b]pyrazinyl-, Imidazo[1,2-a]pyridinyl- und
 25 der Triazolo[4,3-a]pyridinylrest.

Besonders bevorzugt für R₃ kommen der Pyridinyl-, Tetrazolyl-, Triazolyl-, 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridinyl-, Methylendioxyphenyl-, Ethylendioxyphenyl-, Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Chinoliny-, Biphenyl- und Phenylring der allgemeinen Formel II in Frage.

- Sind die vorher genannten Sechsringe durch einen Pyridinyloxyrest substituiert, so ist es bevorzugt der
 30 3-Pyridinyloxyrest. Sind die vorgenannten Sechsringe durch einen Phenyloxyrest substituiert, so ist besonders bevorzugt eine Verknüpfung mit einer Pyridinylgruppe als heterocyclischem Sechsring.

- Alkyl-, Alkoxy- und Alkylmercapto-Substituenten in den heterocyclischen Fünf- oder Sechsringen, den Bicyclen, der Pyridinyloxy- oder Phenyloxygruppe können 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt ist der Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Methylmercapto- und Ethylmercapto-
 35 Unter Halogen-Substituenten sind Fluor, Chlor und Brom, vorzugsweise Fluor und Chlor zu verstehen.

- Bedeutet R₃ einen Phenylring der allgemeinen Formel II, so kann der Alkylteil der bei R₄, R₅ und R₆ genannten Substituenten 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthalten, vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatome. Bevorzugt in diesem Sinne sind beispielsweise die Methansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, n-Propansulfonyloxy-, Isopropansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Methylsulfonylmethyl-,
 40 Ethylsulfonylmethyl-, n-Propylsulfonylmethyl-, Methylsulfonylmethyl-, Ethylsulfonylmethyl-,
 Methylsulfonylmethyl-, Ethylsulfonylmethyl-, n-Propylsulfonylmethyl-, Methansulfonylamino-,
 Ethansulfonylamino-, n-Propansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Methyl-methansulfonylamino-,
 N-Ethyl-methansulfonylamino-, N-Methyl-ethansulfonylamino-, N-Ethyl-ethansulfonylamino-, N-Isopropyl-
 ethansulfonylamino-, N-Methyl-n-propansulfonylamino-, N-n-Propyl-n-propansulfonylamino-, N-Methyl-
 45 trifluormethansulfonylamino-, N-Ethyltrifluormethansulfonylamino-, N-Iso-propyl-trifluormethansulfonylamino-,
 Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Methylaminocarbonyl-,
 Ethylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Di-n-propyl-aminocarbonyl-, N-Methyl-ethylaminocarbonyl-,
 Trifluormethyl-, Methylaminosulfonyl-, Ethylaminosulfonyl-, n-Propylaminosulfonyl-, n-Butylaminosulfonyl-, n-
 Pentylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Diethylaminosulfonyl-, Di-n-propylaminosulfonyl-, N-Methyl-
 50 isopropylaminosulfonyl-, Propionylamino-, Methylcarbonylamino-, Ethylaminocarbonylamino- oder Propylaminocarbonylamino-
 gruppe, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Methoxy-,
 Ethoxy-, Propyloxy-, Allyloxy-, 2-Butenyloxy-, 3-Butenyloxy-, 2-Pentenyl-, Propargyloxy-, 2-Butinyloxy-,
 3-Butinyloxy-, Cyanmethyloxy-, Cyanethyloxy-, Methoxycarbonyl-methyloxy-, Methoxycarbonylethyloxy-,
 Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Methylsulfonyl- oder Ethylsulfonylgruppe.

- Insbesondere sind bevorzugt für R₄ Wasserstoff, eine 1-Imidazolyl-, 2-Imidazolyl-, 6-Oxo-(1H)-3-pyridazinyl-,
 4,5-Dihydro-6-oxo-(1H)-3-pyridazinyl-, 4,5-Dihydro-4-methyl-6-oxo-(1H)-3-pyridazinylgruppe,
 eine Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl-,
 Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino- oder N-

Alkyl-trifluormethylsulfonylaminogruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Amino-, Dialkylamino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei jeder der vorstehend genannten Alkylteile 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Nitro-, Cyan- oder Alkylaminosulfonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder N-Alkyl-aminocarbonylaminogruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, wobei jeder der vorgenannten Alkylteile 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy- oder Alkinyloxygruppe, vorzugsweise mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die 3-Pyridinyloxygruppe, eine Cyanmethyloxy-, Methoxycarbonylmethyloxygruppe oder die Trifluormethylgruppe,

für R_5 Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy- oder Dialkylaminogruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil, ein Halogenatom oder eine Aminogruppe und für R_6 Wasserstoff oder die Methoxygruppe.

Der Phenylteil kann 1 bis 3 der genannten Substituenten tragen.

Bevorzugte monosubstituierte Phenylverbindungen sind die Hydroxy-, C_1 - C_8 Alkyl-, C_1 - C_3 Alkoxy-, Allyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethyloxy-, Methoxycarbonylmethyloxy-, Halogen-, Nitro-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Amino-, C_1 - C_3 Dialkylamino-, C_1 - C_3 Alkylmercapto-, C_1 - C_3 Alkylsulfinyl-, C_1 - C_3 Alkylsulfonyl-, C_1 - C_3 Alkylsulfonyloxy-, 3-Pyridinyloxy- und 4,5-Dihydro-6-oxo-(1H)-pyridazinyl-phenyle, wobei der Substituent in 2-, 3- oder 4-Stellung stehen kann.

Bevorzugte disubstituierte Phenyle enthalten als Substituenten eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulfinylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonyl-amino- oder N-Alkyl-trifluormethylsulfonylaminogruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Amino-, Dialkylamino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine Alkylaminosulfonyl-, Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder N-Alkyl-aminocarbonylaminogruppe, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Allyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethyloxy-, Methoxycarbonylmethyloxy-, Cyan-, Halogen-, Nitro-, Amino-, Dialkylamino-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, wobei die beiden Substituenten gleich oder verschieden sein können und in 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- und 3,5-Stellung, bevorzugt jedoch in 2,4-, 2,5- und 3,4-Stellung stehen können und die vorgenannten Alkylreste, allein oder in Kombination mit anderen Resten, 1 bis 3 C-Atome aufweisen können.

Bevorzugter trisubstituierter Phenylrest ist der 3,4,5-Trimethoxyphenylrest.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Verbindungen, in denen A und B unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Benzyl-, eine C_1 - C_4 -Alkyl-, insbesondere eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- oder Isobutyl-, oder eine C_2 - C_4 -Alkenyl-, insbesondere eine Allylgruppe bedeutet,

R_1 und R_2 gleich sind und C_1 - C_4 -Alkylgruppen, insbesondere Methylgruppen bedeuten oder R_1 und R_2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_5 - C_6 -Cycloalkylring, insbesondere einen Cyclopentylring bilden,

X eine Bindung oder eine C_1 - C_4 -Alkylenkette, insbesondere die Ethylenkette darstellt und R_3 den Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Isothiazolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiadiazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl-, N-Oxypyridinyl-, Pyrazinyl-, N,N'-Dioxypyrazinyl-, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-, Triazinyl-, Tetrazinyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Benzthiazolyl-, Indazolyl-, Chinoliny-, Pyridinyloxy-pyridinyl- oder Phenoxy-pyridinyl-rest darstellt sowie deren durch C_1 - C_4 -Alkyl-, insbesondere Methyl-, Ethyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, insbesondere Methoxy-, Ethoxy-, C_2 - C_4 -Alkenyloxy-, insbesondere Allyloxy-, Butenyloxy-, Methylendioxy-, C_1 - C_4 -Alkylmercapto-, insbesondere Methylmercapto-, Chlor-, Amino- oder Hydroxy substituierten Derivate oder in der

R_3 den Phenylrest der allgemeinen Formel II bedeutet, in der R_4 ein Wasserstoffatom, die Methansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Methansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, Methylmercapto-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Hydroxy-, Methyl-, Methoxy-, Propargyloxy-, Trifluormethyl-, 1-Imidazolyl-, 3-Pyridinyloxygruppe-, Pyridazinyl-, wie z.B. 4,5-Dihydro-6-oxo-(1H)-pyridazinyl- oder 4,5-Dihydro-4-methyl-6-oxo-(1H)-pyridazinylgruppe, eine Allyloxy- oder Isobutenyloxygruppe, oder eine Ethoxycarbonylmethyloxygruppe, eine Chlor-, Fluor-, Cyano-, Dimethylamino- oder Diethylaminogruppe,

R_5 Wasserstoff, die Methyl-, Methoxy-, Dimethylamino- oder Chlorgruppe,

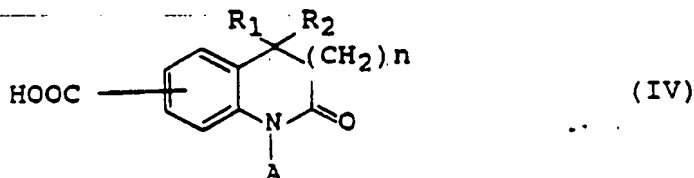
R_6 Wasserstoff oder die Methoxygruppe bedeutet, oder

R_3 einen Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Biphenyl-, Methylendioxyphenyl- oder Ethylendioxyphenylrest bedeutet.

Die Verknüpfung des Amidrestes mit dem Bicyclus erfolgt vorzugsweise derart, daß man für $n = 0$ die Substanzen als substituierte 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-5-carboxamide oder 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-6-carboxamide bezeichnet und für $n = 1$ als 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-6-chinolincarboxamide oder 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarboxamide bezeichnet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Besonders vorteilhaft sind die folgenden Verfahren.

Verbindungen der allgemeinen Formel I stellt man her, indem man ein Amin der allgemeinen Formel III $R_3-X-NH-B$ (III), in der R_3 , X und B die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel IV



in der A, R_1 , R_2 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder mit einem reaktiven Derivat hiervon, acyliert. Unter reaktiven Derivaten versteht man Ester wie Methyl- oder Ethylester, Anhydride und Säurehalogenide wie Säurechloride oder Bromide.

Die Bevorzugte Methode zur Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel III besteht in der Reaktion von etwa äquimolaren Mengen des Amins und der Säure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels. Dafür kommt beispielsweise Polyphosphorsäure in Betracht, die dann gleichzeitig als Lösungsmittel dient. Die Reaktionen laufen zwischen 50°C und 200°C ab. Die Endprodukte der allgemeinen Formel I fallen im allgemeinen nach Zugabe von Wasser aus und werden nach Filtration durch Umkristallisation oder säulenchromatographisch gereinigt.

Eine weitere bevorzugte Methode zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I besteht in der Umsetzung von etwa äquimolaren Mengen des Amins III und der Säure IV in einem geeigneten Lösungsmittel mit etwa einer äquivalenten Menge eines Halogenierungsmittels, wie Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Rückflußtemperatur der Mischung. Geeignete Lösungsmittel sind Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Diethylether, Toluol, Xylol oder Chlorbenzol. Im allgemeinen fällt das Produkt aus der Lösung aus und wird durch Filtration gewonnen. Falls erforderlich, kann die Reaktionsmischung konzentriert werden bis zu einem Punkt, bei dem das Produkt aus der Lösung auszufallen beginnt. Als weitere Kondensationsmittel bei dieser Reaktion kommen saure Kationenaustauscher, Sulfoniumsalze, Schwefelsäurehalogenide, 2-Halogenpyridiniumsalze, Phosphoniumsalze und N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid in Betracht.

Setzt man anstelle der Carbonsäuren ihre Ester ein, so arbeitet man in Gegenwart oder Abwesenheit spezieller Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von 20°C bis zur Siedehitze des Gemisches. Bevorzugt ist dabei die Reaktion etwa äquimolarer Mengen des Amins und des Esters in Polyphosphorsäure bei 50°C bis 200°C , jedoch kann man auch in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol am besten in Gegenwart von etwas mehr als einem Äquivalent einer Base wie Natriummethanolat oder Butyllithium oder von Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid arbeiten.

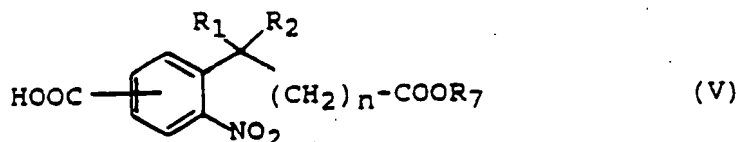
Setzt man anstelle der Carbonsäure IV ihre Anhydride ein, so kann man die Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel III schon bei etwas niedrigeren Temperaturen vornehmen. Bevorzugt arbeitet man in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan, Diethylether, Benzol, Toluol, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 60°C . Man gibt dabei das Amin und das Anhydrid in etwa äquimolaren Mengen zusammen, wobei im allgemeinen eine exotherme Reaktion einsetzt. Nach Abklingen wird zur Vervollständigung der Reaktion noch einige Zeit gelinde erwärmt.

Setzt man anstelle der Carbonsäure ein Säurehalogenid ein, so arbeitet man am besten bei Temperaturen zwischen -10°C und Raumtemperatur. Bevorzugt geht man dabei so vor, daß nach Schotten-Baumann zur wässrigen Lösung des Amins der allgemeinen Formel III, welche noch eine Base wie Alkalihydroxid, Natriumcarbonat oder Pyridin enthält, das Säurechlorid unter Eiskühlung langsam zutropft und anschließend noch einige Zeit bei Raumtemperatur stehen läßt. Diese Reaktion ist nicht nur in Wasser möglich, sondern auch in organischen Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Ether, Benzol oder Toluol. Auch ohne säurebindende Mittel lassen sich die Amine durch Carbonsäurechloride nahezu quantitativ acylieren, indem man das Amin und das Carbonsäurechlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Benzol oder Toluol

bis zur Beendigung der Gasentwicklung kocht, was 1 bis 24 Stunden dauert. Gibt man jedoch ein säurebindendes Mittel wie Triethylamin oder Pyridin in geringem Überschuß zu, so läuft die Reaktion schon bei Temperaturen zwischen - 10 °C und Raumtemperatur ab.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind literaturbekannt. Von den Verbindungen der allgemeinen Formel IV ist die Herstellung der 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-carbonsäure beschrieben in J. von Braun, G. Hahn, Chem. Ber. 56 (1923) 2342, die Herstellung der 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-5-carbonsäure in EP 168003 (15.1.1986, Otsuka), die Herstellung der 1-Ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonsäure in EP 181 136 (14.5.86, Pfizer), die Herstellung der 1',2'-Dihydro-2'-oxo-spiro[cyclopropan-1,3'-(3H)-indol]-6'-carbonsäure in JP 57/102863 (26.6.82, Takeda), die Herstellung der 2,3-Dihydro-2-oxo-(1H)-indol-7-carbonsäure in US 3631177 (28.12.1971, SK&F), die Herstellung der 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-1H-indol-5-carbonsäure in R.F. Moore, S.G.P. Plant, J. Chem. Soc. 1951 3475, die Herstellung der 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-6-carbonsäure in M. Fileti, E. Cairola, J. prakt. Chem. 46 (1982) 563, die Herstellung der 4-Methyl-1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-6-chinolincarboxamide in JP 63,112584 (17.5.1988, Yoshitomi). Die anderen Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

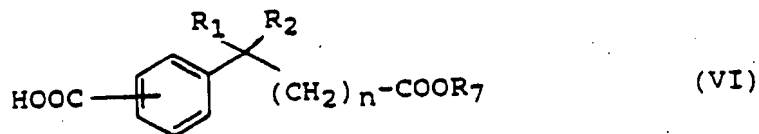
Das in den letztgenannten Literaturstellen angewendete Verfahren zur Herstellung der namentlich genannten Verbindungen läßt sich auch auf die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel IV anwenden. Es besteht in der Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel V



in der R₁, R₂ und n die oben genannten Bedeutungen besitzen und R₇ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt. Die Reduktion verläuft unter Ringschluß, so daß man unmittelbar die Verbindungen der allgemeinen Formel IV erhält. Die Reduktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Eisessig, Essigsäureethylester, DMF oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfid oder Natriumdithionit mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Bei dieser Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel V entstehen zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in der A ein Wasserstoffatom bedeutet, welche dann gewünschtenfalls alkyliert werden können zu den Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in denen A eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Cycloalkylgruppe bedeutet. Diese Alkylierungen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Methyl-ethylketon, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und +100°C, vorzugsweise bei 0-80°C in Gegenwart einer Base, wie Kaliumhydroxid oder Natriumcarbonat und eines Alkylierungsmittels wie Alkylhalogeniden, Alkenylhalogeniden, Alkynylhalogeniden, Cycloalkylhalogeniden oder den entsprechenden -sulfaten durchgeführt.

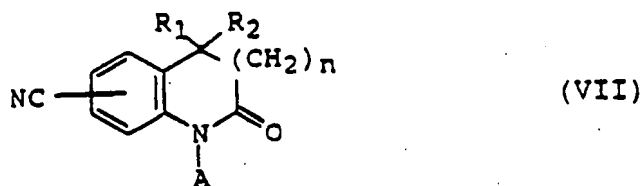
Die Verbindungen der allgemeinen Formel V stellt man durch Nitrieren von Verbindungen der allgemeinen Formel VI her,



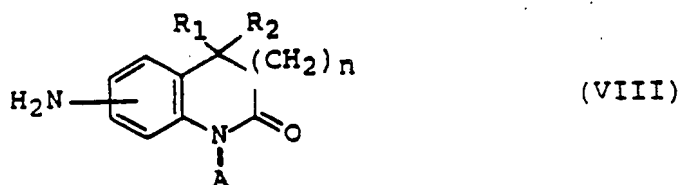
in der R₁, R₂, R₇ und n die oben angegebenen Bedeutungen haben. Die Nitrierung führt man bevorzugt mit Salpetersäure in Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen - 20 °C und + 50 °C durch. Sie kann jedoch auch ohne Schwefelsäure oder an deren Stelle in Wasser, Eisessig oder Acetanhydrid durchgeführt werden, oder mit N₂O₅ in CCl₄ in Gegenwart von P₂O₅. Als Nitrierungsreagenzien können auch Anhydride wie Acetylnitrat oder Nitrylhalogenide mit FeCl₃, Methylnitrat und BF₃ oder Nitroniumsalze wie NO₂BF₄, NO₂PF₆ oder NO₂CF₃SO₃ dienen. Zur Nitrierung kann auch eine Mischung als Salpetersäure und

salpetriger Säure benutzt werden, welche N_2O_4 als eigentliche nitrierende Spezies liefert.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel IV besteht in der Verseifung der Nitrile der allgemeinen Formel VII



in der A, R_1 , R_2 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben. Die Nitrile der allgemeinen Formel VIII erhält man aus den Aminen der allgemeinen Formel VIII

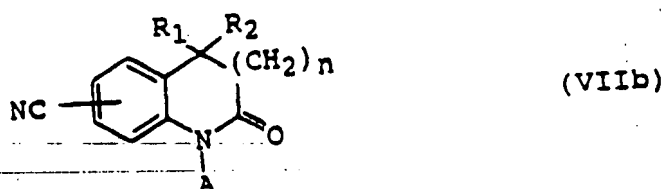
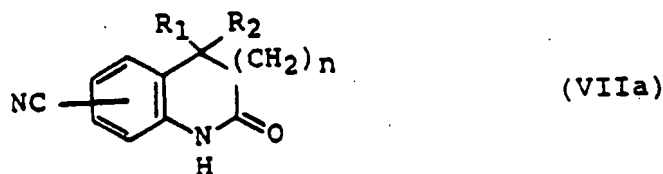


in der A, R_1 , R_2 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, durch Diazotierung und Umsetzung mit Cyanid (Sandmeyer-Reaktion). Die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII sind aus der deutschen Patentanmeldung Az. 38 03 775.0 bzw. der europäischen Patentanmeldung Az. 89 101 868.1 (Boehringer Mannheim) und EP-OS 161,632 bekannt.

Von den Verbindungen der allgemeinen Formel VII ist die Synthese von 2,3-Dihydro-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonitril beschrieben in G.P. Gassmann, D.P. Gilbert und T. -Y. Luh, J.Org.Chem. 42 (1977) 1340. Die anderen Verbindungen der allgemeinen Formel VII sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die Diazotierung von Verbindungen der allgemeinen Formel VIII führt man vorzugsweise unter neutralen oder sauren Bedingungen, in Lösung oder als Suspension, in einem polaren Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Eisessig, Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure bei Temperaturen zwischen - 5 °C und 10 °C durch. Zur Diazotierung kommen vorwiegend anorganische Salze oder organische Ester der salpetrigen Säure in Frage, wie Natrium- oder Kaliumnitrit oder Amylnitrit. Die so erhaltene Lösung des Diazoniumsalzes tropft man zu einer wässrigen Lösung, die Kupfer(I)-cyanid und ein Cyanidsalz wie Natrium- oder Kaliumcyanid sowie eine Base wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat enthält. Die Lösung wird während des Zutropfens auf einer Temperatur von 20 bis 100 °C, vorzugsweise 50 bis 100 °C, gehalten.

Nitrile der allgemeinen Formel VII, in der A ein Wasserstoffatom bedeutet (= allgemeine Formel VIIa) lassen sich zu Nitrilen der allgemeinen Formel VII, in der A eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Cycloalkylgruppe bedeutet (= allgemeine Formel VIIb, in der R' die gleiche Bedeutung wie R mit Ausnahme des Wasserstoffatoms hat) alkylieren.



15 Diese Alkylierungen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Methyl ethylketon, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und +100°C, vorzugsweise bei 0-80°C in Gegenwart einer Base wie Alkylhalogeniden, Alkenylhalogeniden, Alkynylhalogeniden, Cycloalkylhalogeniden oder den entsprechenden -sulfaten durchgeführt. Zur Beschleunigung der Reaktion können katalytische Mengen eines Kronenethers zugegeben werden.

20 Die Nitrile der allgemeinen Formel VII werden nun zu den Carbonsäuren der allgemeinen Formel IV verseift. Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Trichloressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser oder in Mischungen wie Wasser/Ethanol oder 25 Wasser/Methanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 120 °C, bevorzugt beim Siedepunkt des Gemisches, durchgeführt.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umgewandelt werden. Dies trifft zu für

a) die Alkylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₃ eine Gruppe der allgemeinen Formel II bedeutet, wobei einer oder mehrere der Substituenten R₄, R₅ oder R₆ eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe bedeuten, zu den entsprechenden Alkoxy- oder Alkylthioverbindungen.

30 Diese Reaktionen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30 °C und +100 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur in Gegenwart einer Base wie Kaliumhydroxid und eines Alkylierungsmittels wie Alkylhalogeniden oder 35 Alkylsulfaten durchgeführt

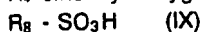
b) die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₃ einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und R₄ eine Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe darstellt, durch nachträgliche Oxidation einer Verbindung, in der R₄ eine Alkylmercaptogruppe ist. Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Eisessig, verdünnter 40 Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 °C und 100 °C durchgeführt.

Zur Herstellung einer Alkylsulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20 °C oder in Aceton bei 0 bis 60 °C, mit einer 45 Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50 °C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylchlorid oder Chloroform bei -20 °C bis 60 °C, mit Natriummetaperiodat in wässrigem Methanol oder Ethanol bei -15 °C bis 25 °C, mit Brom in Eisessig oder wässriger Essigsäure, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.-Butylhypochlorit in Methanol bei -80 °C bis -30 °C, mit 50 Jodbenzodichlorid in wässrigem Pyridin bei 0 bis 50 °C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20 °C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20 °C und mit Sulfurylchlorid in Methylchlorid bei -70 °C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlorkomplex wird zweckmäßigerweise mit wässrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Alkylsulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100 °C oder in Aceton bei 0 bis 60 55 °C; mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure,

Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60 °C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20 °C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20 °C.

- c) Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und R_4 eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino- oder Trifluormethansulfonylaminogruppe darstellt, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung, in der R_4 eine Hydroxygruppe ist mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel IX



- in der R_8 eine Alkylgruppe oder die Trifluormethylgruppe darstellt, in Gegenwart eines wasserentziehenden und/oder die Säure oder das Amin aktivierenden Mittels oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

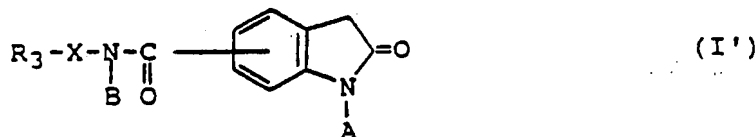
- Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Benzol, gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid, vorzugsweise jedoch mit einem reaktionsfähigen Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel VII, z. B. mit deren Anhydrid oder Halogenid, wie Methansulfonsäurechlorid oder Ethansulfonsäurechlorid, bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50 °C, durchgeführt.

- d) Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und R_4 eine durch eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe darstellt, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung in der R_4 eine Carboxylgruppe darstellt, oder einem reaktionsfähigen Derivat hiervon, wie z. B. Ester oder Säurechlorid mit einem Amin der allgemeinen Formel X

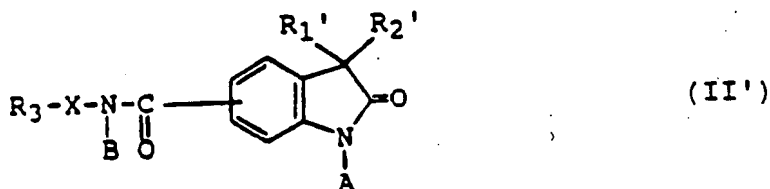


- in der R_9 und R_{10} , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen darstellen, oder mit einem reaktionsfähigen Derivat hiervon, falls R_4 die Carboxylgruppe darstellt. Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Ethanol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid/ N -Hydroxysuccinimid, N,N' -Carbonyldiimidazol oder N,N' -Thionylidiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, oder eines die Aminogruppe aktivierenden Mittels, z. B. Phosphortrichlorid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen - 25 und 250 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen - 10 °C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt, desweiteren kann während der Umsetzung entstehendes Wasser durch azeotrope Destillation, z. B. durch Erhitzen mit Toluol an Wasserabscheider, oder durch Zugabe eines Trockenmittels wie Magnesiumsulfat oder Molekularsieb abgetrennt werden.
- Besonders vorteilhaft wird jedoch die Umsetzung mit einem entsprechenden Halogenid, z. B. dem Carbonsäure- oder Sulfonsäurechlorid, und einem entsprechenden Amin, wobei dieses gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C durchgeführt.

- e) Die Alkylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der A, B, R_3 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, zu Verbindungen der allgemeinen Formel II



10 in der A, B, R₃ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und R₁' und R₂' Alkyl-, Alkenyl- oder Cycloalkylgruppen bedeuten, oder zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen spirocyclischen Alkyling bedeuten.

Diese Reaktionen werden vorzugsweise so durchgeführt, daß man die freien NH-Positionen in der allgemeinen Formel I' schützt, vorzugsweise durch eine Acetylgruppe, und dann in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen - 30 °C und + 100 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur in Gegenwart einer Base wie Kaliumhydroxid und eines Alkylierungsmittels der allgemeinen Formel XI

R₁'-Hal (XI)

oder der allgemeinen Formel XII

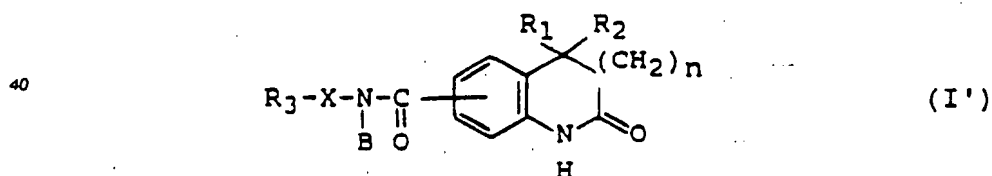
R₂'-Hal (XII)

20 in der R₁' und R₂' die oben angegebenen Bedeutungen haben, alkyliert. Vorzugsweise wird die Alkylierung in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators wie N-Benzyltriethylammoniumbromid durchgeführt. Anschließend werden die Acetyl-Schutzgruppen entfernt. Das geschieht bereits bei der Aufarbeitung nach der Alkylierung, die Entacetylierung kann jedoch vervollständigt werden durch kurzzeitiges Erhitzen in einer wässrigen Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure.

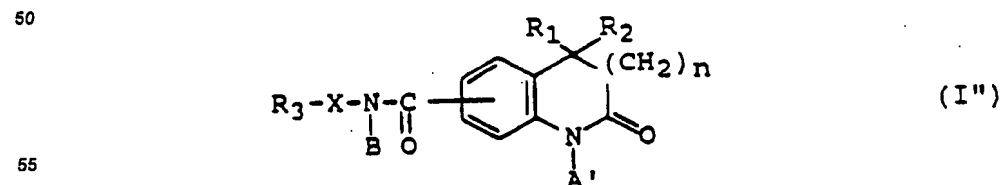
25 f) Die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ die Alkoxy-carbonylgruppe bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ die Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet. Dazu setzt man in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Methanol oder Eisessig mit einem geringen Überschuß an Hydrazinhydrat bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels um.

30 g) Die Oxidation von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₃ eine Fünf- oder Sechsring mit einem oder mehreren Stickstoffatomen bedeutet, zu den entsprechenden N-Oxiden. Die Oxidation erfolgt vorzugsweise mit einem oder mehreren Äquivalenten eines Oxidationsmittels wie Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 20 bis 100 °C oder in Aceton bei 0 bis 60 °C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure oder

35 Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 bis 60 °C.
h) Die Alkylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'



45 in der B, R₁, R₂, R₃ und X die oben genannten Bedeutungen haben, mit Alkylierungsmitteln A'-Hal, wobei A' die gleichen Bedeutungen wie A mit Ausnahme von Wasserstoff hat, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I''.



in der A, B, R₁, R₂, R₃, X und n die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Diese Alkylierungen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Methylethylketon, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und 100°C, vorzugsweise bei 0°C-80°C in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxide oder Kaliumcarbonat, und einem geringen Unterschuss des Alkylierungsmittels durchgeführt.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragées ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nicht toxische Salze) und hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 10 bis 1500 mg pro Tag bezogen auf 75 kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, 2- bis 3mal pro Tag 1 bis 2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 5 bis 500 mg zu verabreichen. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch einmal pro Tag 1 bis 2 Tabletten mit 20 bis 700 mg Wirkstoff gegeben werden müssen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion 1- bis 8mal pro Tag bzw. durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei Mengen von 10 bis 1.000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Als Carbonsäuren der allgemeinen Formel IV kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen in Frage:

- 2,3-Dihydro-3,3-diethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
- 2,3-Dihydro-3,3-dibutyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
- 2,3-Dihydro-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
- 2,3-Dihydro-3-ethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
- 2,3-Dihydro-3-propyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
- 2,3-Dihydro-3-(1-methyl-ethyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
- 2,3-Dihydro-3-ethoxycarbonyl-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
- 2,3-Dihydro-3-hydrazinocarbonyl-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
- 2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclohexan-indol]-6'-carbonsäure
- 1,2,3,4-Tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-6-chinolincarbonsäure
- 2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[cyclopentan-1,3'-indol]-5'-carbonsäure

Als Nitrile der allgemeinen Formel VII kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen in Frage:

- 2,3-Dihydro-3,3-diethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
- 2,3-Dihydro-3,3-dibutyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
- 2,3-Dihydro-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
- 2,3-Dihydro-3-ethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
- 2,3-Dihydro-3-propyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
- 2,3-Dihydro-3-(1-methyl-ethyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
- 2,3-Dihydro-3-ethoxycarbonyl-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
- 2,3-Dihydro-3-hydrazinocarbonyl-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
- 2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclopropan-indol]-6'-carbonitril
- 2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclopentan-indol]-6'-carbonitril
- 2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclohexan-indol]-6'-carbonitril

Als Verbindungen der allgemeinen Formel I kommen außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden Verbindungen in Frage:

1. N-(4-Diethylaminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
2. N-(4-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
3. N-(4-Ethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

4. N-(4-Isopropylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
5. N-(4-(1-Methyl-propyl)phenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
6. N-(4-Bromophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
7. N-(3-Hydroxyphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
8. N-(3-Ethoxyphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
9. N-(3-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
10. N-(3-Methylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
11. N-(3-Ethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
12. N-(3-Hydroxymethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
13. N-(3-Fluorophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
14. N-(3-Bromophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
15. N-(2-Aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
16. N-(2-Acetamidophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
17. N-(2-Ethoxyphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
18. N-(2-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
19. N-(2-Methoxycarbonylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
20. N-(2-Ethoxycarbonylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
21. N-(2-Trifluormethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
22. N-(2-Ethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
23. N-(2-Hydroxymethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
24. N-(2-(1-Methyl-propyl)phenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
25. N-(2-Fluorophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
26. N-(2-Bromophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
27. N-(2-Cyanophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
28. N-(4-(3-Pyridinyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
29. N-(2-Amino-4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
30. N-(2-Amino-4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
31. N-(2-Amino-6-methylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
32. N-(2-Amino-5-chlorophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
33. N-(2-Methyl-5-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
34. N-(2-Methyl-3-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
35. N-(2-Methoxy-5-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
36. N-(2-Amino-4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
37. N-(2-Methyl-4-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
38. N-(2-Methoxy-4-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
39. N-(2-Chlor-4-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
40. N-(2-Brom-4-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
41. N-(2,4-Diaminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
42. N-(2,6-Dichlor-4-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
43. N-(2-Hydroxy-5-chlorophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
44. N-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
45. N-(2-Thenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
46. N-(2-Thiazolyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
47. N-(5-Methyl-3-isoxazolyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
48. N-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
49. N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
50. N-(N-Oxy-4-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
51. N-(2-Pyrazinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
52. N-(2-Pyrimidinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
53. N-(1,2,4-Triazin-3-yl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
54. N-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
55. N-(6-Propyloxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
56. N-(6-Isopropyloxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
57. N-(6-Allyloxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
58. N-(6-(4-Pyridinyloxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
59. N-(6-Phenyloxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
60. N-(6-(4-Methoxyphenyloxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
61. N-(6-(4-Methoxyphenyloxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

62. N-(6-(3-Trifluormethylphenoxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
mid
63. N-(6-(4-Cyanophenoxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
64. N-(6-(2-Methoxyphenoxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
- 5 65. N-(6-(3-Methoxyphenoxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
66. N-(6-(4-methylphenoxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
67. N-(6-(4-Ethoxycarbonylphenoxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
xamid
68. N-(2-Benzimidazolyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
- 10 69. N-(2-Benzthiazolyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
70. N-(2-Methyl-4-chinolinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
71. N-(5-Methyl-7-hydroxy-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
xamid
72. N-(1,4-Dihydroxy-5-phthalazinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
- 15 73. N-Phenyl-2',3'-dihydro-2'-oxo-(1H)-spiro[1,3'-cyclopropan-indol]-6'-carboxamid
74. N-Phenyl-2',3'-dihydro-2'-oxo-(1H)-spiro[1,3'-cyclohexan-indol]-6'-carboxamid
75. 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-benzyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
76. 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-N-ethyl-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
77. N-(4-Biphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid, Fp. 288-291 °C.
- 20 78. N-(4-Methylsulfonylamino-phenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
79. N-(4-Phenylsulfonylamino-phenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

25 Beispiel 1

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

- 30 a) 25 g (0,142 Mol) 6-Amino-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-(2H)-indolin-2-on in 250 ml 2N HCl wurden unter Eiskühlung innerhalb von 15 Minuten mit einer Lösung aus 10,3 g (0,15 Mol) NaNO₂ in 20 ml Wasser versetzt und nach der Zugabe 15 Minuten gerührt. Nach Versetzen mit 2,13 g (0,036 Mol) Harnstoff wurde die klare Lösung nach weiteren 10 Minuten Rühren zu einer auf 50 °C erwärmten Lösung aus 24,4 g (0,5 Mol) NaCN, 15,2 g (0,17 Mol) CuCN und 22,6 g (0,21 Mol) Na₂CO₃ in 820 ml Wasser getropft und 5
- 35 Minuten auf 90 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach Trocknung aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 15 g (57 %) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril als farblose Kristalle mit dem Fp. 243 bis 246 °C.
- b) 12,2 g 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-1H-indol-6-carbonitril wurden in 150 ml 20 % KOH 3
- 40 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, abgekühlt, mit conc. Salzsäure neutralisiert, das Kristallisat abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 13,1 g (98 %) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure mit dem Fp. 295 bis 300 °C (Zers.).
- c) 8 g 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure und 1 Tropfen Dimethylformamid
- erhitzte man in 50 ml Thionylchlorid 1 Stunde unter Rückfluß zum Sieden, wobei die Substanz in Lösung
- 45 geht. Man entfernte das Thionylchlorid i. Vak., suspendierte den Rückstand in Dichlormethan und tropfte ihn zu einer Lösung von 1,6 ml Anilin und 2,7 ml Triethylamin in 30 ml Dichlormethan bei 15 °C Innentemperatur. Man rührte noch 15 Minuten bei Raumtemperatur, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., digerierte den Rückstand mit Wasser, saugte ab und kristallisierte aus Essigester um. Man erhielt 2,8 g (56 %) der Titelverbindung mit dem Fp. 205 bis 206 °C.

50 Analog dem Beispiel 1 erhielt man durch Umsetzung mit den angegebenen Aminen anstelle des Anilins die folgenden Verbindungen:

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
5	2 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-indol-6-carboxamid aus 3-Tri-fluormethylanilin	34 % 182-186°C	Essig- ester
10	3 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-pyridinyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Pyridinamin	53 % 336-341°C	Methanol
15	4 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-[6-(3-pyridinyloxy)-3-pyridinyl]-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-(3-Pyridinyloxy)-5-pyridinamin	48 % 198-200°C	Essig- ester
20	5 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-[4-(4,5-dihydro-4-methyl-6-oxo-(1H)-3-pyridazinyl)-phenyl]-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-(4,5-Dihydro-4-methyl-6-oxo-(1H)-3-pyridazinyl)-anilin	78 % 273-278°C	Isopropanol
25	6 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-nitrophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Nitroanilin	62 % 268-271°C	Ethanol
30	7 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-dimethylaminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid x 0.5 H ₂ O aus 4-Dimethylaminoanilin	60 % 333-335°C	DMF/Wasser

40

45

50

55

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
8	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-hydroxy-2-methyl-phenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid x H ₂ O aus 4-Hydroxy-2-methylanilin	17 % 110-130°C	Essigester
9	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-(2-pyridinyl)ethyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-(2-Pyridinyl)ethanamin	70 % 185-187°C	Essigester
10	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-(1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridinyl))-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid x 0.5 H ₂ O aus 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin-3-amin	42 % 310-312°C	Methanol
11	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-methylphenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Methylanilin	48 % 245-247°C	Ethanol
12	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Fluoranilin	64 % 235-236°C	Ethanol
13	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-cyanophenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Cyanoanilin	44 % 264-266°C	Essigester
14	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-methoxyphenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus Methoxyanilin	68 % 211-213°C	Essigester
15	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-chlorphenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus 3-Chloranilin	46 % 233-235°C	Essigester
16	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-methylphenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-Methylanilin	45 % 219-221°C	Essigester
17	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-hydroxyphenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Hydroxyanilin	58 % 218-221°C	Essigester

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
18	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Methoxyanilin	62 % 241-242°C	Ethanol/Wasser
19	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-ethoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Ethoxyanilin		
20	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-allyloxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus Allyloxyanilin		
21	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3,4-Methylenedioxyanilin	34 % 266-271°C	Ethanol
22	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3,4-Ethylenedioxyanilin	25 % 275-278°C	Ethanol
23	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthyl))-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl)amin		
24	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(5-(1H)-tetrazolyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 5-(1H)-Tetrazolylamin		
25	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-(1H)-(1,2,4-triazolyl))-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3-(1H)-(1,2,4-Triazolyl)amin		
26	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-hydroxy-4-methyl-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-Hydroxy-4-methylanilin		

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
5	27 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-cyanophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3-Cyanoanilin	67 % 304-307°C	Ethanol/ Eisessig
10	28 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-ethoxycarbonylmethyloxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-(Ethoxycarbonylmethyloxy)anilin	44 % 204-206°C	Essigester

Beispiel 29

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-aminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

2.6 g (8 mmol) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-nitrophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid (aus Beispiel 6) in 50 ml Methanol hydrierte man in Gegenwart von 0.3 g 10 % Pd auf Kohle bei Normaldruck und Raumtemperatur. Nach 2 h saugte man ab, entfernte das Lösungsmittel i.Vak. und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan/mit Ammoniak ges. Methanol = 95:5). Man entfernte das Lösungsmittel im Vak., digerierte den Rückstand mit Essigester, saugte ab und trocknete den Rückstand bei 100°C i. Vakuum. Man erhielt 1.40 g (61 %) der Titelverbindung mit dem Fp. 216-218°C, der pro Mol noch 0.5 Mol Wasser anhaftete.

Beispiel 30

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid

2.3 g (10 mmol) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonsäure, 1 Tropfen DMF und 15 ml Thionylchlorid erhitzte man 30 min unter Rückfluß zum Sieden. Man entfernte das Thionylchlorid i. Vakuum. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt. Man tropfte das in 20 ml Dichlormethan gelöste Rohprodukt zu einer Lösung von 2.5 g (20 mmol) p-Anisidin in 50 ml Dichlormethan unter Eiskühlung. Nach 15 min gab man 50 ml Wasser zu, trennte die organische Phase ab und entfernte das Lösungsmittel i. Vakuum. Den Rückstand reinigte man säulenchromatographisch (400 ml Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol = 20:1). Reine Fraktionen dampfte man i.Vak. ein, digerierte den Rückstand mit Ether, saugte ab und trocknete i. Vak. bei 100°C. Man erhielt 1.9 g (61 %) der Titelverbindung mit dem Fp. 169-171°C.

Analog dem Beispiel 30 stellte man durch Umsetzung der 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo(1H)-indol-5-carbonsäure mit den angegebenen Anilinen die folgenden Beispielverbindungen her:

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
31	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-cyanophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid aus 4-Cyanoanilin		
32	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid aus 4-Trifluormethylanilin		
33	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid aus 4-(Ethoxycarbonylmethoxy) anilin	50 % 127-129 C	Essigester

Beispiel 34

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

a) 3.1 ml (0.038 mol) Ethyliodid tropfte man bei Raumtemperatur zu 5.9 g (0.032 mol) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril (aus Beispiel 1a) und 5.3 g (0.038 mol) K_2CO_3 in 50 ml Dimethylformamid. Man rührte noch 2 h bei 40°C, goß in 220 ml Wasser und saugte den Niederschlag ab: 6.7 g (100 %) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril mit dem Fp. 81-83°C.

b) Nach der Vorschrift von Beispiel 1b erhielt man daraus 7.3 g (98 %) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure mit dem Fp. 228-231°C.

c) Nach der Vorschrift von Beispiel 1c erhielt man aus 3.8 g (0.015 mol) dieser Substanz 3.6 g (78 %) der Titelverbindung mit dem Fp. 227-230°C.

Beispiel 35

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

Durch Umsetzung der in Beispiel 34 b hergestellten 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure mit 4-Fluoranilin analog dem Beispiel 1 c erhielt man 58 % der Titelverbindung mit dem Fp. 179-181°C nach Umkristallisation aus Essigester.

Beispiel 36

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-N-(4-cyanophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

Analog dem Beispiel 35 erhielt man durch Umsetzung mit 4-Cyanoanilin 63 % der Titelverbindung mit dem Fp. 211-213°C nach Umkristallisation aus Essigester.

Beispiel 37

2,3-Dihydro-1,3,3-trimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

2.8 g 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid (10 mmol), 2.8 g (20 mmol) Methyliodid und 2.5 g K_2CO_3 (20 mmol) rührte man in 50 ml Dimethylformamid 3 h auf 70°C. Nach dem Abkühlen versetzte man mit Wasser, dekantierte und versetzte wieder mit Wasser. Den Rückstand reinigte man säulenchromatographisch (RP-18; Methanol:Wasser: NH_4OH = 80:20:1). Reine Fraktionen wurden bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft, anschließend abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 2.3 g der Titelverbindung (78 %) mit dem Fp. 184-186°C.

Beispiel 38

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-propyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid erhielt man in 65 % Ausbeute analog dem Beispiel 37 durch Umsetzung mit Propyliodid. Fp. 160-162°C.

Beispiel 39

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-allyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid erhielt man in 63 % Ausbeute

analog dem Beispiel 37 durch Umsetzung mit Allylbromid. Fp. 186-188°C.

Beispiel 40

5 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid erhielt man in 53 % Ausbeute analog dem Beispiel 37 durch Umsetzung mit Isobutyljodid, Fp. 143-144°C.

10 Beispiel 41

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-ethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid erhielt man in 48 % Ausbeute analog dem Beispiel 1c durch Umsetzung mit N-Ethylanilin, Fp. 221-223°C.

15

Beispiel 42

4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-phenyl-2-oxo-7-chinolin-carboxamid

20

a) Nach der Vorschrift aus Beispiel 1 a erhielt man aus 3,4-Dihydro-(1H)-chinolin-2-on 4.0 g (63 %) 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolin-carbonitril mit dem Fp. 207-209°C.

b) Nach der Vorschrift aus Beispiel 1 b erhielt man daraus quantitativ 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonsäure mit dem Fp. 314-316°C.

25

c) 2.7 g (12.3 mmol) 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonsäure gab man zu einer Lösung von 3.8 g (18.5 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 1.1 ml (12.3 mmol) Anilin in 80 ml Dichlormethan. Man rührte 4 h bei Raumtemperatur, saugte den Niederschlag ab und kristallisierte aus Ethanol um. Man erhielt 1.2 g der Titelverbindung mit dem Fp. 249-251°C.

30

Analog dem Beispiel 42 stellte man durch Umsetzung der 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonsäure und den angegebenen Anilinen die folgenden Beispielverbindung her:

35

40

45

50

55

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
43	4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-(3-trifluormethylphenyl)-2-oxo-7-chinolincarboxamid aus 3-Trifluormethylanilin	18 % 275-277 C	Ethanol
44	4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-(4-cyanophenyl)-2-oxo-7-chinolincarboxamid aus 4-Cyanoanilin	10 % 298-301 C	Ethanol
45	4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-7-chinolincarboxamid aus 4-Methoxyanilin	43 % 257-259 C	Ethanol
46	4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-(4-pyridinyl)-2-oxo-7-chinolincarboxamid aus 4-Pyridinamin	20 % 306-309 C	Ethanol
47	4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-ethyl-N-phenyl-2-oxo-7-chinolincarboxamid aus N-Ethylanilin	11 % 239-241 C	Ethanol

Beispiel 48

5 2', 3'-Dihydro-N-(3-methoxyphenyl)-2'-oxo-spiro[cyclopentan-1,3'-(1'H)-indol]-6'-carboxamid

a) Analog dem Beispiel 1a erhielt man aus 6'-Amino-1',3'-dihydro-spiro[cyclopentan-1,3'-(2H)-indol]-2'-on in 30 % Ausbeute 2',3'-Dihydro-2'-oxo-spiro[cyclopentan-1,3'-(1'H)-indol]-6'-carbonitril mit dem Fp. 178-182°C als orangefarbene Kristalle.

10 b) Daraus erhielt man analog dem Beispiel 1b in 88 % Ausbeute 2',3'-Dihydro-2'-oxo-spiro[cyclopentan-1,3'-(1'H)-indol]-6'-carbonsäure mit dem Fp. 272-276°C als orangefarbene Kristalle.

c) Analog dem Beispiel 1c erhielt man daraus mit 3-Methoxyanilin die Titelverbindung in 34 % Ausbeute mit dem Fp. 227°C.

15

Beispiel 49

20 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo-7-chinolincarboxamid

mit dem Fp. 281-284°C erhielt man in 30 % Ausbeute analog dem Beispiel 42 durch Umsetzung mit 4-Fluoranilin.

25

Beispiel 50

1-Benzyl-2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

30 mit dem Fp. 84-88°C erhielt man in 58 % Ausbeute analog dem Beispiel 37 durch Umsetzung mit Benzylbromid.

Analog dem Beispiel 1 erhielt man durch Umsetzung mit den angegebenen Aminen anstelle des Anilins die folgenden Verbindungen:

35

40

45

50

55

	Bezeichnung	Ausb. Fp.	Lsg.mittel
5	51 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-pyridinyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-Pyridinamin	18 ° 267-269°C	Ethanol
10	52 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-pyridinyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3-Pyridinamin	45 ° 227-229°C	Ethanol
15	53 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-chlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-Chloranilin	48 ° 235-236°C	Ethanol
20	54 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-Methoxyanilin	30 ° 221-223°C	Essigester
25	55 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-(3-ethoxycarbonyl-propyl-oxy)-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-(3-Ethoxycarbonyl-propyl-oxy)-anilin	33 ° 165-166°C	Ethanol
30	56 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-chlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Chloranilin	66 ° 249-250°C	Ethanol/ Wasser
35	57 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-nitrophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3-Nitroanilin	68 ° 301-303°C	Ethanol/ Eisessig
40	58 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2,6-dichlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2,6-Dichloranilin	29 ° 212-213°C	Ethanol/ Wasser
45	59 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3,5-dichlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3,5-Dichloranilin	60 ° 261-265°C	Ethanol/ Wasser

50

55

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
5	60 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(8-chinoliny1)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 8-Chinolinamin	59 % 269-272°C	Ethanol
10	61 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3,4-dichlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3,4-Dichloranilin	49 % 302-304°C	Isopropanol

15 Analog dem Beispiel 30 stellte man durch Umsetzung der 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonsäure mit den angegebenen Anilinen die folgenden Beispielverbindungen her:

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
20	62 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid aus Anilin	62 % 283-285°C	Essigester
25	63 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid aus 4-Fluoranilin	58 % 276-278°C	Ethanol

30 Beispiel 64

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-N-(4-pyridinyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

35 Analog dem Beispiel 35 erhielt man durch Umsetzung mit 4-Pyridinamin 60 % der Titelverbindung mit dem Fp. 209-211°C nach Umkristallisation aus Ethanol/Wasser.

40 Beispiel 65

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-aminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

45 Analog dem Beispiel 29 erhielt man durch Hydrierung der Beispielverbindung 57 die Titelverbindung in 95 % Ausbeute mit dem Fp. 244-245°C nach Umkristallisation aus Methanol.

Beispiel 66

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-acetaminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

50 0.83 g (2.4 mmol) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-aminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid (aus Beispiel 29) rührte war in 5 ml 2N Essigsäure und 5 ml (53.4 mmol) Acetanhydrid 3 h bei 40°C. Man entfernte
55 das Lösungsmittel i. Vak. und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Silicagel; Isohexan: Essigester: Methanol = 5 : 4 : 0.5) und erhielt 0.6 g (63 %) der Titelverbindung mit dem Fp. 294-295°C.

Beispiel 67

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-acetaminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

erhielt man in 73 % Ausbeute analog Beispiel 66 aus der in Beispiel 65 hergestellten Verbindung Fp. 311-313°C.

Beispiel 68

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-(4-butylphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

mit dem Fp. 208-210°C erhielt man analog dem Beispiel 1 durch Umsetzung mit 4-Butylanilin.

Beispiel 69

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-(4-tert.butylphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

mit dem Fp. 260-263°C erhielt man in 78 % Ausbeute analog dem Beispiel 1 durch Umsetzung mit 4-tert. Butylanilin.

Beispiel 70

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-(4-octylphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

mit dem Fp. 178-180°C erhielt man in 47 % Ausbeute analog dem Beispiel 1 durch Umsetzung mit 4-n-Octylanilin.

Beispiel 71

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

mit dem Fp. 258-260°C erhielt man in 50 % Ausbeute analog dem Beispiel 1 durch Umsetzung mit 4-Aminobenzosäuremethylester.

Beispiel 72

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-ethoxycarbonylpropyloxy-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

mit dem Fp. 96 - 98°C erhielt man in 48 % Ausbeute analog dem Beispiel 1 durch Umsetzung mit 3-(3-Aminophenoxy)butansäure-ethylester.

Beispiel 73

2', 3'-Dihydro-N-phenyl-2'-oxo-spiro[cyclopentan-1,3'-(1'H)-indol]-6'-carboxamid

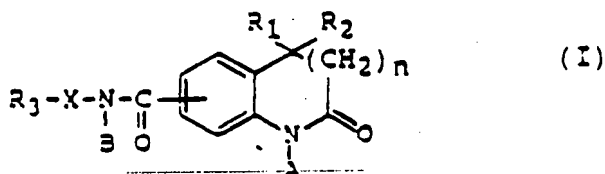
mit dem Fp. 249°C erhielt man in 40 % Ausbeute analog dem Beispiel 48 durch Umsetzung mit Anilin.

Ansprüche

5

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

10



15

in der

A und B gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl-, Benzyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeuten,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, oder C₃-C₇-Cycloalkylgruppe

20 R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet, oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₇-Cycloalkylring bilden,

n die Werte 0 oder 1 annehmen kann,

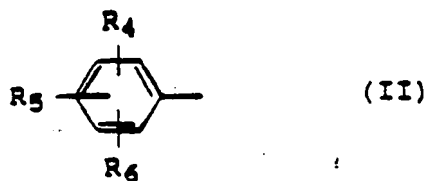
X eine Bindung oder eine C₁-C₆-Alkylengruppe bedeutet,

25 R₃ einen aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsring mit 1 bis 4 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können und die Sechsringe gewünschtenfalls durch eine Pyridinyloxy- oder Phenyloxygruppe substituiert sein können oder die Fünf- oder Sechsringe mit einem Phenylring oder einem aromatischen Fünf- oder Sechsring mit 1 bis 4

30 Heteroatomen zu einem Bicyclus kondensiert sein können und gewünschtenfalls die Fünf- oder Sechsringe, die Bicyclen, die Pyridinyloxy- und die Phenyloxygruppe durch eine oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₂-C₆-Alkenyloxy-, C₁-C₆-Alkoxy-, Carboxyl-, C₁-C₆-Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert sein können, oder

R₃ einen Phenylring der allgemeinen Formel II bedeutet.

35



40

wobei R₄, R₅, R₆ gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Imidazolylgruppe, eine

45 gewünschtenfalls mit C₁-C₆-Alkylgruppe substituierte Oxopyridazinylgruppe, die gewünschtenfalls hydriert sein kann, eine C₁-C₆-Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Phenylsulfonylamino-, C₁-C₆-Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-C₁-C₆-Alkylalkansulfonylamino-, N-C₁-C₆-Alkyltrifluormethansulfonylamino-, C₁-C₆-Alkylsulfonylmethyl-, C₁-C₆-Alkylsulfonylmethyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe

50 substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, C₁-C₆-Alkylamino-, Di-C₁-C₆-alkylamino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder C₁-C₆-Alkylaminocarbonylamino-, eine C₁-C₆-Alkylmercapto-, C₁-C₆-Alkylsulfinyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Pyridinyloxy-, C₂-C₆-Alkenyloxy-, C₂-C₆-Alkinyloxy-, Cyan-C₁-C₆-alkyloxy-, Carboxy-C₁-C₆-alkyloxy-, C₁-C₆-

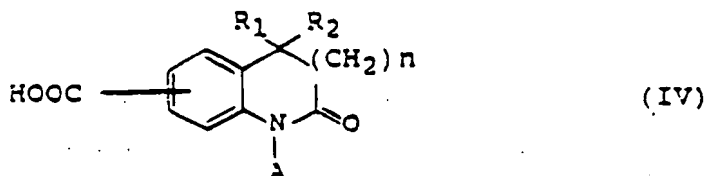
55 Alkoxy-, C₁-C₆-alkyloxy-, Di-C₁-C₆-alkylamino-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können oder R₃ einen Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Biphenyl-, Methylendioxyphenyl- oder Ethylendioxyphenylrest bedeutet,

mit der Maßangabe, daß für den Fall, daß n die Zahl 1 und R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom bedeuten, X

keine C₁-C₆-Alkylengruppe sein kann,

deren Tautomere, optisch aktive Formen oder physiologisch verträgliche Salze organischer oder anorganischer Säuren.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß A ein Wasserstoffatom, eine Benzyl-, C₁-C₆-Alkyl- oder C₂-C₄-Alkenylgruppe und B ein Wasserstoffatom oder ein C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet.
3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R₁ und R₂ jeweils eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder R₁ und R₂ gemeinsam einen C₅-C₆-Cycloalkylring darstellen.
4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R₃ einen Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Thiazolyl-, Tetrazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Triazolyl-, Thiadiazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyrazinyl-, N,N'-Dioxy-pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-, Triazinyl-, Tetrazinyl-, Pyridinyl- oder N-Oxypyridinylrest, oder R₃ einen Indolyl-, Indazolyl-, Benzimidazolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl-, Chinoxalinyl-, Chinoxalinyl-, Benzofuran-, Benzothiophenyl-, Benzoxazolyl-, Benzisoxazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Benzotriazolyl- oder Benzothiadiazolylrest, oder R₃ einen Naphthylridinyl-, Pteridinyl-, Purinyl-, Indolizinyl-, Thiopheno[2,3-b]pyrazinyl-, Triazolo[4,3-a]pyridinyl- oder Imidazo[1,2-a]pyridinylrest bedeutet.
5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R₃ einen Phenylrest bedeutet, der unsubstituiert oder durch C₁-C₄-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, C₁-C₄-Alkylsulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, C₁-C₄-Alkylmercapto-, C₁-C₄-Alkylsulfinyl-, C₁-C₄-Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₂-C₄-Alkenyloxy-, Trifluormethyl-, Imidazolyl-, Pyridinyloxy-, 4,5-dihydro-4-C₁-C₄-Alkyl-6-oxo-(1H)-Pyridazinyl-, C₂-C₄-Alkenyloxy-, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁-C₄-alkyloxy-, Nitro-, Amino-, C₁-C₄-Alkyl-carbonylamino-, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-, Chlor-, Fluor-, Cyano- oder Di-C₁-C₄-Alkylaminogruppen substituiert sein kann, oder R₃ einen Methylenedioxyphenyl-, Ethylenedioxyphenyl-, Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl- oder Biphenylrest bedeutet.
6. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß für den Fall, daß n die Zahl 0 bedeutet, die R₃-X-N(B)-CO-Gruppe in 5- oder 6-Stellung des Oxindolrings steht, oder für den Fall, daß n die Zahl 1 bedeutet, die R₃-X-N(B)-CO-Gruppe in 7- oder 8-Stellung des Tetrahydrochinolinonrings steht.
7. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß R₃ den Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Isothiazolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiadiazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl-, N-Oxypyridinyl-, Pyrazinyl-, N,N'-Dioxypyrazinyl-, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-, Triazinyl-, Tetrazinyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Benzthiazolyl-, Indazolyl-, Chinolin-, Pyridinyloxypyridinyl- oder Phenoxypyridinylrest darstellt sowie deren durch C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₂-C₄-Alkenyloxy-, C₁-C₄-Alkylmercapto-, Chlor-, Amino- oder Hydroxy substituierten Derivate.
8. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß R₁ und R₂ jeweils eine Methylgruppe darstellen, und A und B ein Wasserstoffatom und X einen Valenzstrich bedeuten.
9. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1-8, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:
 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-indol-6-carboxamid
 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-pyridinyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-[6-(3-pyridinyloxy)-3-pyridinyl]-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-hydroxy-2-methyl-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
10. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1-9 neben pharmazeutisch üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen.
11. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1-9 zur Herstellung von Arzneimitteln mit erythrozytenaggregations- oder thrombozytenaggregationshemmender Wirkung.
12. Verbindungen der allgemeinen Formel IV



in der

A ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, Benzyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet,

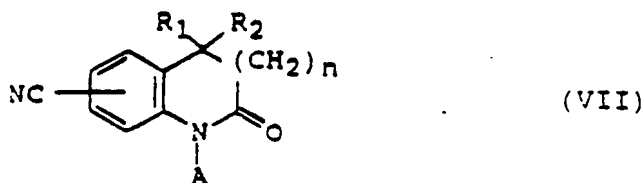
R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet,

- 5 R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₇-Cycloalkylring bilden,

n die Werte 0 oder 1 annehmen kann, sowie

- deren C₁-C₆-Alkylester, Anhydride oder Säurehalogenide, mit Ausnahme der Verbindungen 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-7-chinolin-carbonsäure, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-carbonsäure, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-5-carbonsäure, 1-Ethyl-2,3 dihydro-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonsäure, 1',2'-Dihydro-2'-oxo-spiro[cyclopropan-1,3'-(3H)-indol]-6'-carbonsäure, 2,3-Dihydro-2-oxo-(1H)-indol-7-carbonsäure, 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-1H-indol-5-carbonsäure und 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-6-carbonsäure.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel VII



in der

- 25 A ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, Benzyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet.

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet oder R₁ und R₂ zusammen mit

- 30 dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₇-Cycloalkylring bilden, und

n die Werte 0 oder 1 annehmen kann,

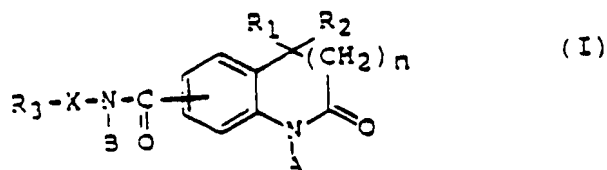
mit Ausnahme der Verbindung 2,3-Dihydro-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonitril.

14. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 12 oder 13 zur Herstellung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1-9.

35

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES, GR

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

- 50 A und B gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, Benzyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeuten,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet oder R₁ und R₂ zusammen mit

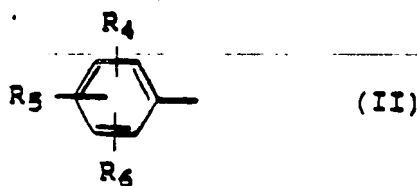
- 55 dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₇-Cycloalkylring bilden,

n die Werte 0 oder 1 annehmen kann,

X eine Bindung oder eine C₁-C₆-Alkylengruppe bedeutet,

R₃ einen aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsring mit 1 bis 4 Heteroatomen darstellt, wobei die

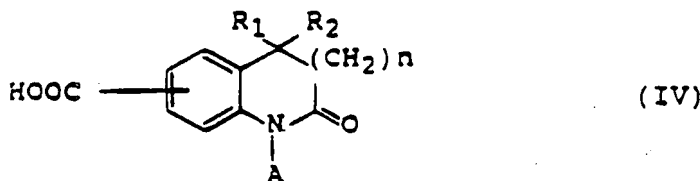
Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können und die Sechsringe gewünschtenfalls durch eine Pyridinyloxy- oder Phenyloxygruppe substituiert sein können oder die Fünf- oder Sechsringe mit einem Phenylring oder einem aromatischen Fünf- oder Sechsring mit 1 bis 4 Heteroatomen zu einem Bicyclus kondensiert sein können und gewünschtenfalls die Fünf- oder Sechsringe, die Bicyclen, die Pyridinyloxy- und die Phenyloxygruppe durch eine oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₂-C₆-Alkenyloxy-, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-, Carboxyl-, C₁-C₆-Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert sein können, oder R₃ einen Phenylring der allgemeinen Formel II bedeutet,



wobei R₄, R₅, R₆ gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Imidazolylgruppe, eine gewünschtenfalls mit C₁-C₆-Alkylgruppen substituierte Oxypyridazinylgruppe, die gewünschtenfalls hydriert sein kann, eine C₁-C₆-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Phenylsulfonylamino-, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-C₁-C₆-Alkylalkylsulfonylamino-, N-C₁-C₆-Alkyltrifluormethansulfonylamino-, C₁-C₆-Alkylsulfinylmethyl-, C₁-C₆-Alkylsulfinylmethyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, C₁-C₆-Alkylamino-, Di-C₁-C₆-alkylamino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder C₁-C₆-Alkylaminocarbonylamino-, eine C₁-C₆-Alkylmercapto-, C₁-C₆-Alkylsulfinyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Pyridinyloxy-, C₂-C₆-Alkenyloxy-, C₂-C₆-Alkinyloxy-, Cyan-C₁-C₆-alkyloxy-, Carboxy-C₁-C₆-alkyloxy-, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₆-alkyloxy-, Di-C₁-C₆-alkylamino-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können oder R₃ einen Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Biphenyl-, Methylendioxyphenyl- oder Ethylendioxyphenylrest bedeutet, mit der Maßangabe, daß für den Fall, daß n die Zahl 1 und R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom bedeuten, X keine C₁-C₆-Alkylengruppe sein kann, deren Tautomere, optisch aktive Formen oder physiologisch verträgliche Salze organischer oder anorganischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein Amin der allgemeinen Formel III

R₃-X-NH-B (III),

in der R₃, B und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel IV



in der A, R₁, R₂ und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder mit einem reaktiven Derivat hiervon, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I acyliert, oder gegebenenfalls die so hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I nachträglich in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umwandelt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der A ein Wasserstoffatom, eine Benzyl-, C₁-C₆-Alkyl- oder C₂-C₄-Alkenylgruppe und B ein Wasserstoffatom oder ein C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_1 und R_2 jeweils eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder R_1 und R_2 gemeinsam einen C_5 - C_6 -Cycloalkylring darstellen.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R₃ einen Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Thiazolyl-, Tetrazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Triazolyl-, Thiadiazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyrazinyl-, N,N'-Dioxy-pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-, Triazinyl-, Tetrazinyl-, Pyridinyl- oder N-Phthalazinyl-, Chinoxoliny-, Chinoxaliny-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Benzoxazolyl-, Benzisoxazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Benzotriazolyl- oder Benzothiadiazolylrest, oder R₃ einen Naphthylridinyl-, Pteridinyl-, Purinyl-, Indoliziny-, Thiopheno[2,3-b]pyrazinyl-, Triazolo[4,3-a]pyridinyl- oder Imidazo[1,2-a]pyridinylrest bedeutet.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R₃ einen Phenylrest bedeutet, der unsubstituiert oder durch C₁-C₄-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, C₁-C₄-Alkylsulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, C₁-C₄-Alkylmercapto-, C₁-C₄-Alkylsulfanyl-, C₁-C₄-Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₂-C₄-Alkinyloxy-, Trifluormethyl-, Imidazolyl-, Pyridinyloxy-, 4,5-dihydro-4-C₁-C₄-Alkyl-6-oxo-(1H)-Pyridazinyl-, C₂-C₄-Alkenyloxy-, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁-C₄-alkyloxy-, Nitro-, Amino-, C₁-C₄-Alkyl-carbonylamino-, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-, Chlor-, Fluor-Cyano- oder Di-C₁-C₄-Alkylaminogruppen substituiert sein kann, oder R₃ einen Methylendioxyphenyl-, Ethylendioxyphenyl-, Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl- oder Biphenylrest bedeutet.

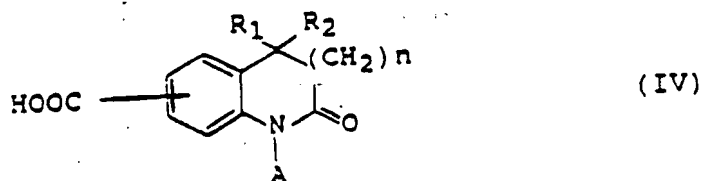
20 6. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der
R₃ den Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Isothiazolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-,
Tetrazolyl-, Thiadiazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl-, N-Oxypyridinyl-, Pyrazinyl-, N,N'-
Dioxypyrazinyl-, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-, Triazinyl-,
25 Tetrazinyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Benzthiazolyl-, Indazolyl-, Chinolin-, Pyridinyloxypyridinyl- oder Phe-
noxypyridinylrest darstellt sowie deren durch C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₂-C₄-Alkenyloxy-, C₁-C₄-
Alkylmercapto-, Chlor-, Amino- oder Hydroxy substituierten Derivate.

7. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R₁ und R₂ jeweils eine Methylgruppe darstellen, und A und B ein Wasserstoffatom und X einen Valenzstrich bedeuten.

30 8. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Produkten enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I wie in Anspruch 1 angegeben, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen vermischt und in eine gebrauchsfertige pharmazeutische Formulierung überführt.

gebrauchsfertige pharmazeutische Formulierung überführt.
9. Verwendung von Verbindung der allgemeinen Formel I wie in Anspruch 1 angegeben zur Herstellung von Arzneimitteln.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der

A ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, Benzyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet.

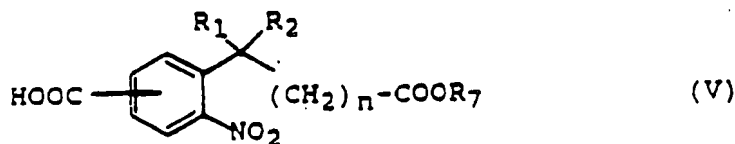
50 R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₇-Cycloalkylring bilden.

n die Werte 0 oder 1 annehmen kann, sowie deren C-Cr-Alkylester, Anhydride oder Säure

deren C₁-C₆-Alkylester, Anhydride oder Säurehalogenide,
55 mit Ausnahme der Verbindungen 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-7-chinolin-carbonsäure, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-carbonsäure, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-5-carbonsäure, 1-Ethyl-2,3 dihydro-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonsäure, 1',2'-Dihydro-2'-oxo-spiro[cyclopropan-1,3'-(3H)-indol]-6'-carbonsäure, 2,3-Dihydro-2-oxo-(1H)-indol-7-carbonsäure, 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-1H-indol-5-carbonsäure und 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-

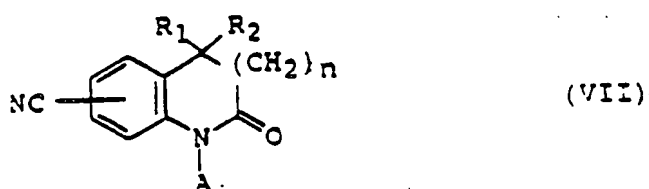
indol-6-carbonsäure, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der allgemeinen Formel V



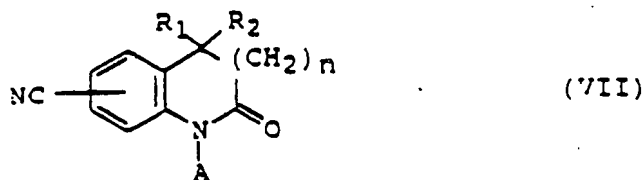
10 in der R₁, R₂ und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, und R₇ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe darstellt, reduziert, wobei unter Ringschluß Verbindungen der allgemeinen Formel IV resultieren, oder

b) Verbindungen der allgemeinen Formel VII



25 in der A, R₁, R₂ und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, verseift, oder die so hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel IV nachträglich in andere Verbindungen der allgemeinen Formel IV umwandelt.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII



in der

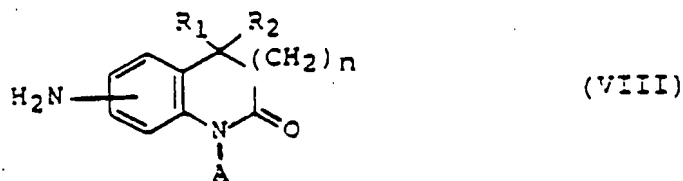
A: ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, Benzyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet,

40 R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₇-Cycloalkylring bilden, und

n die Werte 0 oder 1 annehmen kann,

45 mit Ausnahme der Verbindung 2,3-Dihydro-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonitril, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in der A, R₁, R₂ und n die oben genannten Bedeutungen haben, diazotiert und mit Cyaniden umgesetzt (Sandmeyer-Reaktion).



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 89109511.9
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
D, A	<u>DE - A1 - 3 204 892</u> (OTSUKA PHARMACEUTICAL) * Anspruch 1; Zusammenfassung *	1, 10	C 07 D 209/34 C 07 D 215/22 A 61 K 31/40 A 61 K 31/47
A	<u>EP - A2 - 0 236 140</u> (OTSUKA PHARMACEUTICAL) * Ansprüche 1, 2 *	1, 10	
A	<u>EP - A2 - 0 255 134</u> (OTSUKA PHARMACEUTICAL) * Ansprüche 1, 2, 28 *	1, 10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
			C 07 D 209/00 C 07 D 215/00 A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 07-08-1989	Prüfer MARCHART
<div><div><p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p><p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p><p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p><p>A : technologischer Hintergrund</p><p>O : nichtschriftliche Offenbarung</p><p>P : Zwischenliteratur</p><p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p></div><div><p>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p><p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p><p>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p><p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p></div></div>			



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

**0 344 634
A1**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 89109511.9

Int. Cl.⁴: C07D 209/34 , C07D 215/22 ,
A61K 31/40 , A61K 31/47

Anmeldetag: 26.05.89

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten:
ES + GR.

Sandhofer Strasse 116
D-6800 Mannheim 31(DE)

Priorität: 03.06.88 DE 3818830

Erfinder: von der Saal, Wolfgang, Dr.rer.nat.
Neuer Burgweg 3
D-6940 Weinheim(DE)
Erfinder: Mertens, Alfred, Dr.rer.nat.
Beethovenstrasse 20
D-6905 Schriesheim(DE)
Erfinder: Boehm, Erwin, Dr.med.
Hinterer Rindweg 37
D-6802 Ladenburg(DE)

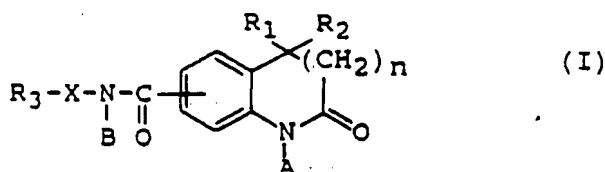
Veröffentlichungstag der Anmeldung:
06.12.89 Patentblatt 89/49

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Anmelder: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH

Bicyclische Carboxamide, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

A und B gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Benzyl- oder eine Cycloalkylgruppe bedeutet,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl- oder eine Cycloalkylgruppe bedeutet,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkoxy-, Alkoxy-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylring bilden,

n die Werte 0 oder 1 annehmen kann,

X eine Bindung oder eine Alkylengruppe bedeutet,

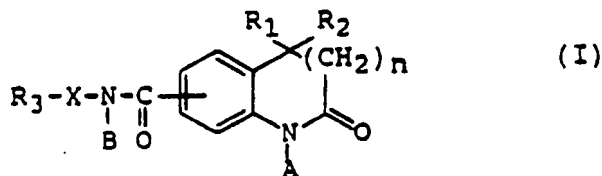
R₃ einen aromatischen heterocyclischen, substituierten oder unsubstituierten Fünf- oder Sechsring darstellt, wobei die Fünf- oder Sechsringe mit einem Phenylring oder einem weiteren aromatischen Fünf- oder Sechsring zu einem Bicyclus kondensiert sein können, der durch Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxy-, Carboxyl-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert sein kann, oder R₃ einen substituierten oder unsubstituierten Phenyl- oder Naphthylrest bedeutet.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen. Die zur Herstellung der Verbindungen verwendete Ausgangsstoffe sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

EP 0 344 634 A1

Bicyclische Carboxamide, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

A und B gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Benzyl- oder eine Cycloalkylgruppe bedeuten,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, oder Cycloalkylgruppe

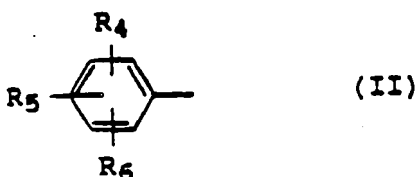
R₂ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylring bilden,

n die Werte 0 oder 1 annehmen kann,

X eine Bindung oder eine Alkylengruppe bedeutet,

R₃ einen aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsring mit 1 bis 4 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und die gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können und die Sechsringe gewünschtenfalls durch eine Pyridinyloxy- oder Phenyloxygruppe substituiert sein können oder die Fünf- oder Sechsringe mit einem Phenylring oder einem aromatischen Fünf- oder Sechsring mit 1 bis 4 Heteroatomen zu einem Bicyclus kondensiert sein können und gewünschtenfalls die Fünf- oder Sechsringe, die Bicyclen, die Pyridinyloxy- und die Phenyloxygruppe durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkoxy carbonyl-, Carboxyl-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert sein können, oder

R₃ einen Phenylring der allgemeinen Formel II bedeutet,



wobei R₄, R₅, R₆ gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Imidazolylgruppe, eine gewünschtenfalls mit Alkylgruppen substituierte Oxopyridazinylgruppe, die gewünschtenfalls hydriert sein kann, eine Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Phenylsulfonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyltrifluormethansulfonylamino-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Pyridinyloxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxyalkyloxy-, Alkoxy carbonylalkyloxy-, Dialkylamino-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können oder R₃ einen Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Biphenyl-, Methylendioxyphenyl- oder Ethylendioxyphenylrest bedeutet,

mit der Maßgabe, daß für den Fall, daß n die Zahl 1 und R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom bedeuten, X keine Alkylengruppe sein kann,

deren Tautomere, optisch aktive Formen oder physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organi-

Bicyclische Carboxamide, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

scher Säuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Für den Fall, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I ein Asymmetriezentrum oder eine Asymmetrieebene besitzen, sind auch die optisch aktiven Formen und racemischen Gemische dieser Verbindungen Gegenstand der Erfindung.

- 5 Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere wirken sie hemmend auf die Erythrozytenaggregation und können somit Verwendung finden zur Behandlung von Krankheiten des Herz- und Kreislaufsystems, bei denen in der Pathogenese die Erythrozytenaggregation eine wichtige Rolle spielt, wie z.B. periphere, coronare und cerebrale Durchblutungsstörungen und Schockzustände. Die Verbindungen beeinflussen darüber hinaus auch die Thrombozytenfunktion. Sie können ferner die Herzkraft steigern und blutdrucksenkend wirken.

10 Aus dem Stand der Technik sind Verbindungen mit ähnlicher Struktur wie die der vorliegenden Erfindung bereits bekannt:

- a) In der Patentschrift DE 3204892 (Anmeldetag 12.2.82, Otsuka) sind Verbindungen (Carbostyrylderivate), beschrieben, in denen A ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Phenylalkylgruppe, R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom, n die Zahl 1, B eine Alkylgruppe, X eine Alkylengruppe und R₃ eine Phenylgruppe, die durch eine Alkoxy-, Halogen oder Alkylendioxygruppe substituiert sein kann, darstellen. Diese Verbindungen erhöhen die myokardiale Kontraktion, den Koronarblutfluß und haben eine blutdrucksenkende Wirkung, und werden deshalb als Cardiotonika eingesetzt.
- b) In den Patentanmeldungen JP 12515/1978 und JP 118771/1976 sind Verbindungen (Carbostyrylderivate) beschrieben, in denen A und B die unter a) angegebenen Bedeutungen haben, sowohl R₁ als auch R₂ jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten, X eine Methylengruppe und R₃ eine gewünschtenfalls substituierte Phenylgruppe darstellen. Diese Verbindungen sind lediglich als Zwischenprodukte für die Herstellung von pharmazeutischen Chemikalien beschrieben.

- 25 Die aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen werden für den Fall, daß n die Zahl 1 bedeutet, R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom darstellen und X dann keine Alkylengruppe bedeuten darf, von der vorliegenden Erfindung nicht umfaßt.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I A oder B eine Alkylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Gruppen mit 1-6 C-Atomen zu verstehen. In diesem Sinne kommen insbesondere die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Isopropyl-, Isobutyl- und tert.-Butylgruppen in Frage. Bedeutet in der allgemeinen Formel I A oder B eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Gruppen mit 2-6 C-Atomen zu verstehen. In diesem Sinne kommen insbesondere die Allyl-, Propargyl-, Butenyl- und Isobutenylgruppen in Frage. Bedeutet in der allgemeinen Formel I A oder B eine Cycloalkylgruppe, so sind darunter Ringe mit 3-7 C-Atomen zu verstehen. In diesem Sinne kommen insbesondere die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppen in Frage.

- 35 Für den Fall, daß R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkenylgruppe bedeutet, können R₁ und R₂ gleich oder verschieden sein. R₂ kann ferner eine durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Amino- oder Hydrazinogruppe substituierte Carbonylgruppe darstellen. Die zuvor bei R₁ und R₂ genannten Alkyl- oder Alkoxyteile können geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein und 1 bis 6 bzw. 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Insbesondere kommen jedoch Wasserstoff, die Methyl-, Ethyl-, Allyl-, Acetyl-, Propionyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- und Hydrazinocarbonylgruppe für R₁ bzw. R₂ in Frage.

Für den Fall, daß R₁ ein Wasserstoffatom darstellt, so ist R₂ bevorzugt eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Amino- oder Hydrazinogruppe substituierte Carbonylgruppe. Bevorzugt in diesem Sinne sind die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Allyl-, Acetyl-, Propionyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, und Hydrazinocarbonylgruppe.

R₁ und R₂ können zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, auch einen Cycloalkylring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden, vorzugsweise handelt es sich dabei um die Spirocyclopropyl-, Spirocyclobutyl-, Spirocyclopentyl-, und Spirocyclohexylgruppe.

- 50 Stellt R₁ eine Cycloalkylgruppe dar, so kann diese 3-7 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt kommen die bei der Definition von A oder B genannten Gruppen in Frage, insbesondere jedoch der Cyclopentyl- und Cyclohexylrest.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I X eine Alkylengruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Ketten mit 1 bis 6 C-Atomen zu verstehen. Besonders bevorzugt sind die Methylen-, Ethylen-,

Propylen- und Butylengruppe.

Nimmt in der allgemeinen Formel I n den Wert 0 an, so handelt es sich bei den Verbindungen um Substituierte

- 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-carboxamide oder 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-5-carboxamide oder
 5 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-6-carboxamide oder
 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-7-carboxamide; nimmt n den Wert 1 an, so werden die Substanzen als
 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-5-chinolincarboxamide oder
 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-6-chinolincarboxamide oder
 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarboxamide oder
 10 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-8-chinolincarboxamide bezeichnet.

- Die bei R₃ angegebenen Heterocyclischen Fünf- oder Sechsringe mit 1 bis 4 bzw. 1 bis 5 Heteroatomen, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- oder Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und gegebenenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoff tragen können, bedeuten bevorzugt den Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-,
 15 Imidazolyl-, Thiazolyl-, Tetrazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Triazolyl-, Thiadiazolyl-, Oxadiazolyl-,
 Pyrazinyl-, N,N'-Dioxy-pyrazinyl, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-,
 Triazinyl-, Tetrazinyl-, Pyridinyl- und den N-Oxypyridinylrest.

- Sind die aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsringe mit einem Phenylring kondensiert, so sind der Indolyl-, Indazolyl-, Benzimidazolyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Cinnoliny-, Phthalaziny-,
 20 Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Benzoxazolyl-, Benzoisoxazolyl-,
 Benzothiazolyl-, Benzoisothiazolyl-, Benzotriazolyl- und der Benzothiadiazolylrest bevorzugt.

- Sind die aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsringe mit einem weiteren aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsring zu einem Bicyclus kondensiert, so sind darunter bevorzugt der Naphthyridinyl-, Pteridinyl-, Purinyl-, Indoliziny-, Thiopheno[2,3-b]pyrazinyl-, Imidazo[1,2-a]pyridinyl- und
 25 der Triazolo[4,3-a]pyridinylrest.

Besonders bevorzugt für R₃ kommen der Pyridinyl-, Tetrazolyl-, Triazolyl-, 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridinyl-, Methylendioxyphenyl-, Ethylendioxyphenyl-, Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Chinoliny-, Biphenyl- und Phenylring der allgemeinen Formel II in Frage.

- Sind die vorher genannten Sechsringe durch einen Pyridinyloxyrest substituiert, so ist es bevorzugt der
 30 3-Pyridinyloxyrest. Sind die vorgenannten Sechsringe durch einen Phenylloxyrest substituiert, so ist besonders bevorzugt eine Verknüpfung mit einer Pyridinylgruppe als heterocyclischem Sechsring.

- Alkyl-, Alkoxy- und Alkylmercapto-Substituenten in den heterocyclischen Fünf- oder Sechsringen, den Bicyclen, der Pyridinyloxy- oder Phenylloxygruppe können 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt ist der Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Methylmercapto- und Ethylmercapto-
 35 Unter Halogen-Substituenten sind Fluor, Chlor und Brom, vorzugsweise Fluor und Chlor zu verstehen.

- Bedeutet R₃ einen Phenylring der allgemeinen Formel II, so kann der Alkylteil der bei R₄, R₅ und R₆ genannten Substituenten 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthalten, vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatome. Bevorzugt in diesem Sinne sind beispielsweise die Methansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, n-Propansulfonyloxy-,
 40 Isopropansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Methylsulfinylmethyl-,
 Ethylsulfinylmethyl-, n-Propylsulfinylmethyl-, Methylsulfonylmethyl-, Ethylsulfonylmethyl-,
 n-Propylsulfonylmethyl-, Methansulfonylamino-, Ethansulfonylamino-, n-Propansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Methyl-methansulfonylamino-,
 N-Ethyl-methansulfonylamino-, N-Methyl-ethansulfonylamino-, N-Ethyl-ethansulfonylamino-, N-Isopropyl-
 ethansulfonylamino-, N-Methyl-n-propansulfonylamino-, N-n-Propyl-n-propansulfonylamino-, N-Methyl-
 45 trifluormethansulfonylamino-, N-Ethyltrifluormethansulfonylamino-, N-Iso-propyl-trifluormethansulfonylamino-,
 Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Methylaminocarbonyl-,
 Ethylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Di-n-propyl-aminocarbonyl-, N-Methyl-ethylaminocarbonyl-,
 Trifluormethyl-, Methylaminosulfonyl-, Ethylaminosulfonyl-, n-Propylaminosulfonyl-, n-Butylaminosulfonyl-, n-
 Pentylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Diethylaminosulfonyl-, Di-n-propylaminosulfonyl-, N-Methyl-
 50 isopropylaminosulfonyl-, Propionylamino-, Methylcarbonylamino-, Ethylaminocarbonylamino- oder Propylaminocarbonylamino-
 gruppe, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Methoxy-,
 Ethoxy-, Propyloxy-, Allyloxy-, 2-Butenyloxy-, 3-Butenyloxy-, 2-Pentyloxy-, Propargyloxy-, 2-Butinyloxy-,
 3-Butinyloxy-, Cyanmethyloxy-, Cyanethyloxy-, Methoxycarbonyl-methyloxy-, Methoxycarbonylethyloxy-,
 Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Methylsulfonyl- oder Ethylsulfonylgruppe.

- Insbesondere sind bevorzugt für R₄ Wasserstoff, eine 1-Imidazolyl-, 2-Imidazolyl-, 6-Oxo-(1H)-3-pyridazinyl-,
 4,5-Dihydro-6-oxo-(1H)-3-pyridazinyl-, 4,5-Dihydro-4-methyl-6-oxo-(1H)-3-pyridazinylgruppe,
 eine Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulfinylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl-,
 55 Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino- oder N-

Alkyl-trifluormethylsulfonylaminogruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Amino-, Dialkylamino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei jeder der vorstehend genannten Alkylteile 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Nitro-, Cyan- oder Alkylaminosulfonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder N-Alkyl-aminocarbonylaminogruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, wobei jeder der vorgenannten Alkylteile 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy- oder Alkinyloxygruppe, vorzugsweise mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die 3-Pyridinyloxygruppe, eine Cyanmethyloxy-, Methoxycarbonylmethyloxygruppe oder die Trifluormethylgruppe,

für R_5 Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy- oder Dialkylaminogruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil, ein Halogenatom oder eine Aminogruppe und für R_6 Wasserstoff oder die Methoxygruppe.

Der Phenylteil kann 1 bis 3 der genannten Substituenten tragen.

Bevorzugte monosubstituierte Phenylverbindungen sind die Hydroxy-, C_1 - C_8 Alkyl-, C_1 - C_3 Alkoxy-, Allyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethyloxy-, Methoxycarbonylmethyloxy-, Halogen-, Nitro-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Amino-, C_1 - C_3 Dialkylamino-, C_1 - C_3 Alkylmercapto-, C_1 - C_3 Alkylsulfinyl-, C_1 - C_3 Alkylsulfonyl-, C_1 - C_3 Alkylsulfonyloxy-, 3-Pyridinyloxy- und 4,5-Dihydro-6-oxo-(1H)-pyridazinyl-phenyle, wobei der Substituent in 2-, 3- oder 4-Stellung stehen kann.

Bevorzugte disubstituierte Phenyle enthalten als Substituenten eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonyl-amino- oder N-Alkyl-trifluormethylsulfonylaminogruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Amino-, Dialkylamino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine Alkylaminosulfonyl-, Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder N-Alkyl-aminocarbonylaminogruppe, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Allyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethyloxy-, Methoxycarbonylmethyloxy-, Cyan-, Halogen-, Nitro-, Amino-, Dialkylamino-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, wobei die beiden Substituenten gleich oder verschieden sein können und in 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- und 3,5-Stellung, bevorzugt jedoch in 2,4-, 2,5- und 3,4-Stellung stehen können und die vorgenannten Alkylreste, allein oder in Kombination mit anderen Resten, 1 bis 3 C-Atome aufweisen können.

Bevorzugter trisubstituierter Phenylrest ist der 3,4,5-Trimethoxyphenylrest.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Verbindungen, in denen

A und B unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Benzyl-, eine C_1 - C_4 -Alkyl-, insbesondere eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- oder Isobutyl-, oder eine C_2 - C_4 -Alkenyl-, insbesondere eine Allylgruppe bedeutet,

R_1 und R_2 gleich sind und C_1 - C_4 -Alkylgruppen, insbesondere Methylgruppen bedeuten oder R_1 und R_2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_5 - C_6 -Cycloalkylring, insbesondere einen Cyclopentylring bilden,

X eine Bindung oder eine C_1 - C_4 -Alkylkette, insbesondere die Ethylenkette darstellt und

R_3 den Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Isothiazolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiadiazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl-, N-Oxypyridinyl-, Pyrazinyl-, N,N'-Dioxypyrazinyl-, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-, Triazinyl-, Tetrazinyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Benzthiazolyl-, Indazolyl-, Chinolyl-, Pyridinyloxy-pyridinyl- oder Phenoxy-pyridinyl-rest darstellt sowie deren durch C_1 - C_4 -Alkyl-, insbesondere Methyl-, Ethyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, insbesondere Methoxy-, Ethoxy-, C_2 - C_4 -Alkenyloxy-, insbesondere Allyloxy-, Butenyloxy-, Methylendioxy-, C_1 - C_4 -Alkylmercapto-, insbesondere Methylmercapto-, Chlor-, Amino- oder Hydroxy substituierten Derivate oder in der

R_3 den Phenylrest der allgemeinen Formel II bedeutet, in der

R_4 ein Wasserstoffatom, die Methansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Methansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, Methylmercapto-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Hydroxy-, Methyl-, Methoxy-, Propargyloxy-, Trifluormethyl-, 1-Imidazolyl-, 3-Pyridinyloxygruppe-, Pyridazinyl-, wie z.B. 4,5-Dihydro-6-oxo-(1H)-pyridazinyl- oder 4,5-Dihydro-4-methyl-6-oxo-(1H)-pyridazinylgruppe, eine Allyloxy- oder Isobutenyloxygruppe, oder eine Ethoxycarbonylmethyloxygruppe, eine Chlor-, Fluor-, Cyano-, Dimethylamino- oder Diethylaminogruppe,

R_5 Wasserstoff, die Methyl-, Methoxy-, Dimethylamino- oder Chlorgruppe,

R_6 Wasserstoff oder die Methoxygruppe bedeutet, oder

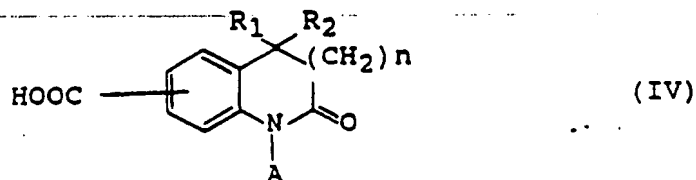
R_3 einen Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Biphenyl-, Methylendioxyphenyl- oder Ethylendioxyphenylrest bedeutet.

Die Verknüpfung des Amidrestes mit dem Bicyclus erfolgt vorzugsweise derart, daß man für $n = 0$ die Substanzen als substituierte 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-5-carboxamide oder 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-6-carboxamide bezeichnet und für $n = 1$ als 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-6-chinolincarboxamide oder 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarboxamide bezeichnet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Besonders vorteilhaft sind die folgenden Verfahren.

Verbindungen der allgemeinen Formel I stellt man her, indem man ein Amin der allgemeinen Formel III $R_3-X-NH-B$ (III),

in der R_3 , X und B die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel IV



in der A, R_1 , R_2 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder mit einem reaktiven Derivat hiervon, acyliert. Unter reaktiven Derivaten versteht man Ester wie Methyl- oder Ethylester, Anhydride und Säurehalogenide wie Säurechloride oder Bromide.

Die Bevorzugte Methode zur Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel III besteht in der Reaktion von etwa äquimolaren Mengen des Amins und der Säure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels. Dafür kommt beispielsweise Polyphosphorsäure in Betracht, die dann gleichzeitig als Lösungsmittel dient. Die Reaktionen laufen zwischen 50°C und 200°C ab. Die Endprodukte der allgemeinen Formel I fallen im allgemeinen nach Zugabe von Wasser aus und werden nach Filtration durch Umkristallisation oder säulenchromatographisch gereinigt.

Eine weitere bevorzugte Methode zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I besteht in der Umsetzung von etwa äquimolaren Mengen des Amins III und der Säure IV in einem geeigneten Lösungsmittel mit etwa einer äquivalenten Menge eines Halogenierungsmittels, wie Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Rückflußtemperatur der Mischung. Geeignete Lösungsmittel sind Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Diethylether, Toluol, Xylol oder Chlorbenzol. Im allgemeinen fällt das Produkt aus der Lösung aus und wird durch Filtration gewonnen. Falls erforderlich, kann die Reaktionsmischung konzentriert werden bis zu einem Punkt, bei dem das Produkt aus der Lösung auszufallen beginnt. Als weitere Kondensationsmittel bei dieser Reaktion kommen saure Kationenaustauscher, Sulfoniumsalze, Schwefelsäurehalogenide, 2-Halogenpyridiniumsalze, Phosphoniumsalze und N,N' -Dicyclohexyl-carbodiimid in Betracht.

Setzt man anstelle der Carbonsäuren ihre Ester ein, so arbeitet man in Gegenwart oder Abwesenheit spezieller Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von 20°C bis zur Siedehitze des Gemisches. Bevorzugt ist dabei die Reaktion etwa äquimolarer Mengen des Amins und des Esters in Polyphosphorsäure bei 50°C bis 200°C , jedoch kann man auch in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol am besten in Gegenwart von etwas mehr als einem Äquivalent einer Base wie Natriumethanolat oder Butyllithium oder von Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid arbeiten.

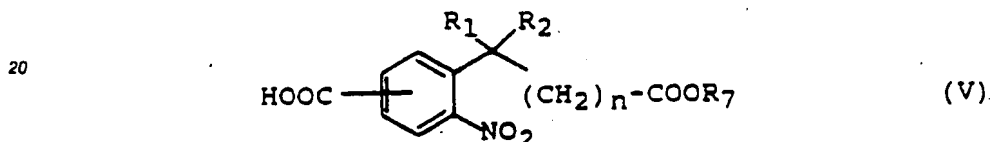
Setzt man anstelle der Carbonsäure IV ihre Anhydride ein, so kann man die Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel III schon bei etwas niedrigeren Temperaturen vornehmen. Bevorzugt arbeitet man in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan, Diethylether, Benzol, Toluol, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 60°C . Man gibt dabei das Amin und das Anhydrid in etwa äquimolaren Mengen zusammen, wobei im allgemeinen eine exotherme Reaktion einsetzt. Nach Abklingen wird zur Vervollständigung der Reaktion noch einige Zeit gelinde erwärmt.

Setzt man anstelle der Carbonsäure ein Säurehalogenid ein, so arbeitet man am besten bei Temperaturen zwischen -10°C und Raumtemperatur. Bevorzugt geht man dabei so vor, daß nach Schotten-Baumann zur wässrigen Lösung des Amins der allgemeinen Formel III, welche noch eine Base wie Alkalihydroxid, Natriumcarbonat oder Pyridin enthält, das Säurechlorid unter Eiskühlung langsam zutropft und anschließend noch einige Zeit bei Raumtemperatur stehen läßt. Diese Reaktion ist nicht nur in Wasser möglich, sondern auch in organischen Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Ether, Benzol oder Toluol. Auch ohne säurebindende Mittel lassen sich die Amine durch Carbonsäurechloride nahezu quantitativ acylieren, indem man das Amin und das Carbonsäurechlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Benzol oder Toluol

bis zur Beendigung der Gasentwicklung kocht, was 1 bis 24 Stunden dauert. Gibt man jedoch ein säurebindendes Mittel wie Triethylamin oder Pyridin in geringem Überschuß zu, so läuft die Reaktion schon bei Temperaturen zwischen -10°C und Raumtemperatur ab.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind literaturbekannt. Von den Verbindungen der allgemeinen Formel IV ist die Herstellung der 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-carbonsäure beschrieben in J. von Braun, G. Hahn, Chem. Ber. 56 (1923) 2342, die Herstellung der 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-5-carbonsäure in EP 168003 (15.1.1986, Otsuka), die Herstellung der 1-Ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonsäure in EP 181 136 (14.5.86, Pfizer), die Herstellung der 1',2'-Dihydro-2'-oxo-spiro[cyclopropan-1,3'-(3H)-indol]-6-carbonsäure in JP 57/102863 (26.6.82, Takeda), die Herstellung der 2,3-Dihydro-2-oxo-(1H)-indol-7-carbonsäure in US 3631177 (28.12.1971, SK&F), die Herstellung der 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-1H-indol-5-säure in R.F. Moore, S.G.P. Plant, J. Chem. Soc. 1951 3475, die Herstellung der 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-6-carbonsäure in M. Fileti, E. Cairola, J. prakt. Chem. 46 (1982) 563, die Herstellung der 4-Methyl-1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-6-chinolinicarboxamide in JP 63,112584 (17.5.1988, Yoshitomi). Die anderen Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

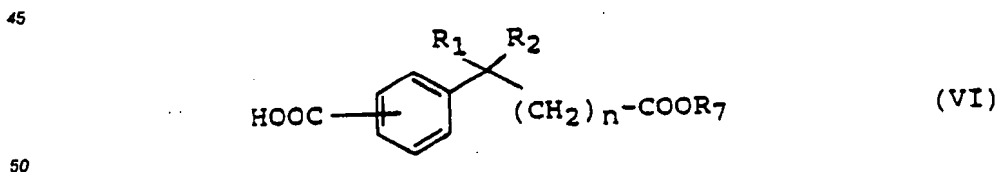
Das in den letztgenannten Literaturstellen angewendete Verfahren zur Herstellung der namentlich genannten Verbindungen läßt sich auch auf die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel IV anwenden. Es besteht in der Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel V



25 in der R_1 , R_2 und n die oben genannten Bedeutungen besitzen und R_7 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt. Die Reduktion verläuft unter Ringschluß, so daß man unmittelbar die Verbindungen der allgemeinen Formel IV erhält. Die Reduktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Eisessig, Essigsäureethylester, DMF oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel, 30 Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfid oder Natriumdithionit mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C , vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

35 Bei dieser Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel V entstehen zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in der A ein Wasserstoffatom bedeutet, welche dann gewünschtenfalls alkyliert werden können zu den Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in denen A eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Cycloalkylgruppe bedeutet. Diese Alkylierungen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Methylethylketon, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 40 -30°C und $+100^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei $0-80^{\circ}\text{C}$ in Gegenwart einer Base, wie Kaliumhydroxid oder Natriumcarbonat und eines Alkylierungsmittels wie Alkylhalogeniden, Alkenylhalogeniden, Alkynylhalogeniden, Cycloalkylhalogeniden oder den entsprechenden -sulfaten durchgeführt.

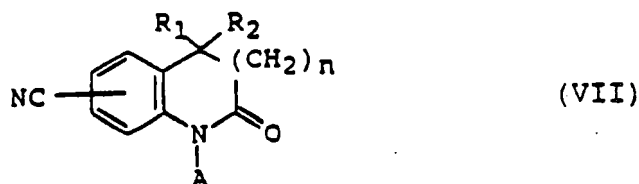
Die Verbindungen der allgemeinen Formel V stellt man durch Nitrieren von Verbindungen der allgemeinen Formel VI her,



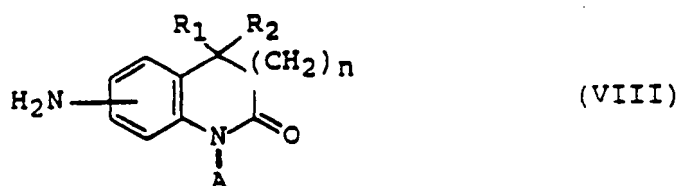
in der R_1 , R_2 , R_7 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben. Die Nitrierung führt man bevorzugt mit Salpetersäure in Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen -20°C und $+50^{\circ}\text{C}$ durch. Sie kann jedoch auch ohne Schwefelsäure oder an deren Stelle in Wasser, Eisessig oder Acetanhydrid durchgeführt werden, 55 oder mit N_2O_5 in CCl_4 in Gegenwart von P_2O_5 . Als Nitrierungsreagenzien können auch Anhydride wie Acetylnitrat oder Nitrylhalogenide mit FeCl_3 , Methylnitrat und BF_3 oder Nitroniumsalze wie NO_2BF_4 , NO_2PF_6 oder $\text{NO}_2\text{CF}_3\text{SO}_3$ dienen. Zur Nitrierung kann auch eine Mischung als Salpetersäure und

salpetriger Säure benutzt werden, welche N_2O_4 als eigentliche nitrierende Spezies liefert.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel IV besteht in der Verseifung der Nitrile der allgemeinen Formel VII



in der A, R_1 , R_2 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben. Die Nitrile der allgemeinen Formel VII erhält man aus den Aminen der allgemeinen Formel VIII

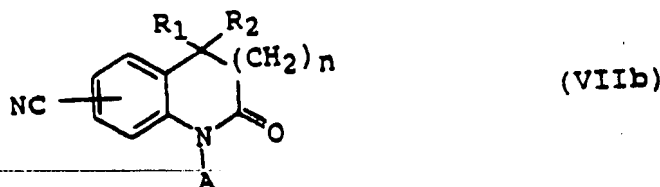
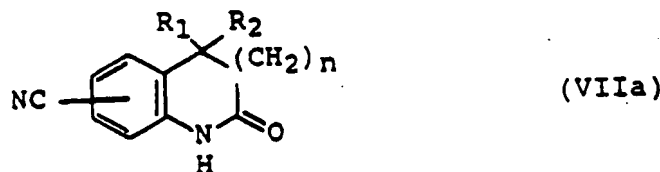


in der A, R_1 , R_2 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, durch Diazotierung und Umsetzung mit Cyanid (Sandmeyer-Reaktion). Die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII sind aus der deutschen Patentanmeldung Az. 38 03 775.0 bzw. der europäischen Patentanmeldung Az. 89 101 868.1 (Boehringer Mannheim) und EP-OS 161,632 bekannt.

Von den Verbindungen der allgemeinen Formel VII ist die Synthese von 2,3-Dihydro-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonitril beschrieben in G.P. Gassmann, D.P. Gilbert und T. -Y. Luh, J.Org.Chem. 42 (1977) 1340. Die anderen Verbindungen der allgemeinen Formel VII sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die Diazotierung von Verbindungen der allgemeinen Formel VIII führt man vorzugsweise unter neutralen oder sauren Bedingungen, in Lösung oder als Suspension, in einem polaren Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Eisessig, Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure bei Temperaturen zwischen - 5 °C und 10 °C durch. Zur Diazotierung kommen vorwiegend anorganische Salze oder organische Ester der salpetrigen Säure in Frage, wie Natrium- oder Kaliumnitrit oder Amylnitrit. Die so erhaltene Lösung des Diazoniumsalzes tropft man zu einer wässrigen Lösung, die Kupfer(I)-cyanid und ein Cyanidsalz wie Natrium- oder Kaliumcyanid sowie eine Base wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat enthält. Die Lösung wird während des Zutropfens auf einer Temperatur von 20 bis 100 °C, vorzugsweise 50 bis 100 °C, gehalten.

Nitrile der allgemeinen Formel VII, in der A ein Wasserstoffatom bedeutet (= allgemeine Formel VIIa) lassen sich zu Nitrilen der allgemeinen Formel VII, in der A eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Cycloalkylgruppe bedeutet (= allgemeine Formel VIIb, in der R' die gleiche Bedeutung wie R mit Ausnahme des Wasserstoffatoms hat) alkylieren.



15

Diese Alkylierungen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Methylethylketon, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und +100°C, vorzugsweise bei 0-80°C in Gegenwart einer Base wie Alkylhalogeniden, Alkenylhalogeniden, Alkinyhalogeniden, Cycloalkylhalogeniden oder den entsprechenden -sulfaten durchgeführt. Zur Beschleunigung der Reaktion können

20 katalytische Mengen eines Kronenethers zugegeben werden.

Die Nitrile der allgemeinen Formel VII werden nun zu den Carbonsäuren der allgemeinen Formel IV verseift. Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Trichloressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser oder in Mischungen wie Wasser/Ethanol oder

25 Wasser/Methanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 120 °C, bevorzugt beim Siedepunkt des Gemisches, durchgeführt.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umgewandelt werden. Dies trifft zu für

30 a) die Alkylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₃ eine Gruppe der allgemeinen Formel II bedeutet, wobei einer oder mehrere der Substituenten R₄, R₅ oder R₆ eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe bedeuten, zu den entsprechenden Alkoxy- oder Alkylthioverbindungen.

Diese Reaktionen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30 °C und +100 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur in Gegenwart einer Base wie Kaliumhydroxid und eines Alkylierungsmittels wie Alkylhalogeniden oder

35 Alkylsulfaten durchgeführt

b) die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₃ einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und R₄ eine Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe darstellt, durch nachträgliche Oxidation einer Verbindung, in der R₄ eine Alkylmercaptogruppe ist. Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Eisessig, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel, zweckmäßigerweise

40 bei Temperaturen zwischen -80 °C und 100 °C durchgeführt.

Zur Herstellung einer Alkylsulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20 °C oder in Aceton bei 0 bis 60 °C, mit einer

45 Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50 °C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid oder Chloroform bei -20 °C bis 60 °C, mit Natriummetaperiodat in wässrigem Methanol oder Ethanol bei -15 °C bis 25 °C, mit Brom in Eisessig oder wässriger Essigsäure, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.-Butylhypochlorit in Methanol bei -80 °C bis -30 °C, mit Jodbenzodichlorid in wässrigem Pyridin bei 0 bis 50 °C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20 °C, mit

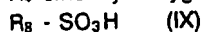
50 Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20 °C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70 °C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlorkomplex wird zweckmäßigerweise mit wässrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Alkylsulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100 °C oder in Aceton bei 0 bis 60

55 °C; mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure,

Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60 °C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20 °C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20 °C.

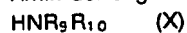
- c) Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und R_4 eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino- oder Trifluormethansulfonylamino-Gruppe darstellt, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung, in der R_4 eine Hydroxygruppe ist mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel IX



- in der R_8 eine Alkylgruppe oder die Trifluormethylgruppe darstellt, in Gegenwart eines wasserentziehenden und/oder die Säure oder das Amin aktivierenden Mittels oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

- Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Benzol, gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid, vorzugsweise jedoch mit einem reaktionsfähigen Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel VII, z. B. mit deren Anhydrid oder Halogenid, wie Methansulfonsäurechlorid oder Ethansulfonsäurechlorid, bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50 °C, durchgeführt.

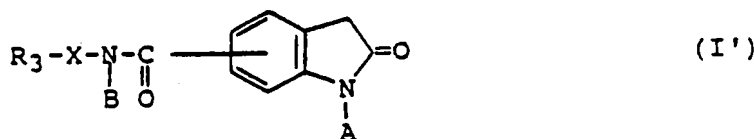
- d) Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und R_4 eine durch eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe darstellt, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung in der R_4 eine Carboxylgruppe darstellt, oder einem reaktionsfähigen Derivat hiervon, wie z. B. Ester oder Säurechlorid mit einem Amin der allgemeinen Formel X



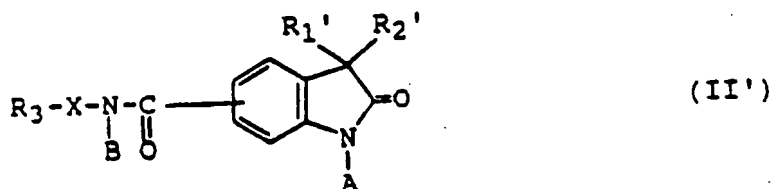
- in der R_9 und R_{10} , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen darstellen, oder mit einem reaktionsfähigen Derivat hiervon, falls R_4 die Carboxylgruppe darstellt. Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Ethanol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid/ N -Hydroxysuccinimid, N,N' -Carbonyldiimidazol oder N,N' -Thionylidiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, oder eines die Aminogruppe aktivierenden Mittels, z. B. Phosphortrichlorid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen - 25 und 250 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen - 10 °C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt, desweiteren kann während der Umsetzung entstehendes Wasser durch azeotrope Destillation, z. B. durch Erhitzen mit Toluol an Wasserabscheider, oder durch Zugabe eines Trockenmittels wie Magnesiumsulfat oder Molekularsieb abgetrennt werden.

- Besonders vorteilhaft wird jedoch die Umsetzung mit einem entsprechenden Halogenid, z. B. dem Carbonsäure- oder Sulfonsäurechlorid, und einem entsprechenden Amin, wobei dieses gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C durchgeführt.

- e) Die Alkylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'



in der A, B, R_3 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, zu Verbindungen der allgemeinen Formel II



10 in der A, B, R₃ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und R₁' und R₂' Alkyl-, Alkenyl- oder Cycloalkylgruppen bedeuten, oder zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen spirocyclischen Alkyling bedeuten.

Diese Reaktionen werden vorzugsweise so durchgeführt, daß man die freien NH-Positionen in der allgemeinen Formel I' schützt, vorzugsweise durch eine Acetylgruppe, und dann in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen - 30 °C und + 100 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur in Gegenwart einer Base wie Kaliumhydroxid und eines Alkylierungsmittels der allgemeinen Formel XI

R₁'-Hal (XI)

oder der allgemeinen Formel XII

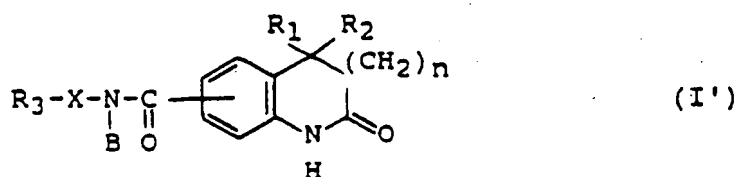
R₂'-Hal (XII)

20 in der R₁' und R₂' die oben angegebenen Bedeutungen haben, alkyliert. Vorzugsweise wird die Alkylierung in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators wie N-Benzyltriethylammoniumbromid durchgeführt. Anschließend werden die Acetyl-Schutzgruppen entfernt. Das geschieht bereits bei der Aufarbeitung nach der Alkylierung, die Entacetylierung kann jedoch vervollständigt werden durch kurzzeitiges Erhitzen in einer wässrigen Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure.

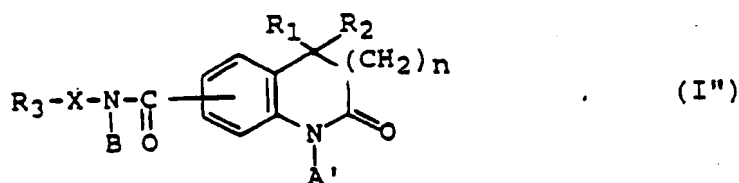
25 f) Die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ die Alkoxycarbonylgruppe bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ die Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet. Dazu setzt man in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Methanol oder Eisessig mit einem geringen Überschuß an Hydrazinhydrat bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels um.

30 g) Die Oxidation von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₃ eine Fünf- oder Sechsering mit einem oder mehreren Stickstoffatomen bedeutet, zu den entsprechenden N-Oxiden. Die Oxidation erfolgt vorzugsweise mit einem oder mehreren Äquivalenten eines Oxidationsmittels wie Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 20 bis 100 °C oder in Aceton bei 0 bis 60 °C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure oder

35 Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 bis 60 °C.
h) Die Alkylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'



45 in der B, R₁, R₂, R₃ und X die oben genannten Bedeutungen haben, mit Alkylierungsmitteln A'-Hal, wobei A' die gleichen Bedeutungen wie A mit Ausnahme von Wasserstoff hat, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I''.



in der A', B, R₁, R₂, R₃, X und n die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Diese Alkylierungen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Methyläthylketon, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und 100°C, vorzugsweise bei 0°C-80°C in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxide oder Kaliumcarbonat, und einem geringen Unterschub des Alkylierungsmittels durchgeführt.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragées ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender

10 Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.
Die Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

15 Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nicht toxische Salze) und hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie 20 Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 10 bis 1500 mg pro Tag bezogen auf 75 kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, 2- bis 3mal pro Tag 1 bis 2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 5 bis 500 mg zu verabreichen. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch einmal pro 25 Tag 1 bis 2 Tabletten mit 20 bis 700 mg Wirkstoff gegeben werden müssen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion 1- bis 8mal pro Tag bzw. durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei Mengen von 10 bis 1.000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Als Carbonsäuren der allgemeinen Formel IV kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen in Frage:

30 2,3-Dihydro-3,3-diethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
2,3-Dihydro-3,3-dibutyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
2,3-Dihydro-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
2,3-Dihydro-3-ethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
2,3-Dihydro-3-propyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
35 2,3-Dihydro-3-(1-methyl-ethyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
2,3-Dihydro-3-ethoxycarbonyl-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
2,3-Dihydro-3-hydrazinocarbonyl-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure
2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclohexan-indol]-6'-carbonsäure
1,2,3,4-Tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-6-chinolincarbonsäure
40 2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[cyclopentan-1,3'-indol]-5'-carbonsäure

Als Nitrile der allgemeinen Formel VII kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen in Frage:

2,3-Dihydro-3,3-diethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
2,3-Dihydro-3,3-dibutyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
45 2,3-Dihydro-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
2,3-Dihydro-3-ethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
2,3-Dihydro-3-propyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
2,3-Dihydro-3-(1-methyl-ethyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
2,3-Dihydro-3-ethoxycarbonyl-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
50 2,3-Dihydro-3-hydrazinocarbonyl-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril
2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclopropan-indol]-6'-carbonitril
2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclopentan-indol]-6'-carbonitril
2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclohexan-indol]-6'-carbonitril

Als Verbindungen der allgemeinen Formel I kommen außer den in den Beispielen genannten 55 Verbindungen die folgenden Verbindungen in Frage:

1. N-(4-Diethylaminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
2. N-(4-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
3. N-(4-Ethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

4. N-(4-Isopropylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
5. N-(4-(1-Methyl-propyl)phenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
6. N-(4-Bromphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
7. N-(3-Hydroxyphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
8. N-(3-Ethoxyphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
9. N-(3-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
10. N-(3-Methylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
11. N-(3-Ethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
12. N-(3-Hydroxymethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
13. N-(3-Fluorphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
14. N-(3-Bromphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
15. N-(2-Aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
16. N-(2-Acetamidophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
17. N-(2-Hydroxyphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
18. N-(2-Ethoxyphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
19. N-(2-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
20. N-(2-Methoxycarbonylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
21. N-(2-Ethoxycarbonylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
22. N-(2-Trifluormethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
23. N-(2-Ethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
24. N-(2-Hydroxymethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
25. N-(2-(1-Methyl-propyl)phenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
26. N-(2-Fluorphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
27. N-(2-Bromphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
28. N-(2-Cyanophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
29. N-(4-(3-Pyridinyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
30. N-(2-Amino-4-chlorphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
31. N-(2-Amino-4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
32. N-(2-Amino-6-methylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
33. N-(2-Amino-5-chlorphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
34. N-(2-Methyl-5-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
35. N-(2-Methyl-3-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
36. N-(2-Methoxy-5-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
37. N-(2-Amino-4-fluorphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
38. N-(2-Methyl-4-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
39. N-(2-Methoxy-4-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
40. N-(2-Chlor-4-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
41. N-(2-Brom-4-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
42. N-(2,4-Diaminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
43. N-(2,6-Dichlor-4-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
44. N-(2-Hydroxy-5-chlorphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
45. N-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
46. N-(2-Thenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
47. N-(2-Thiazolyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
48. N-(5-Methyl-3-isoxazolyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
49. N-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
50. N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
51. N-(N-Oxy-4-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
52. N-(2-Pyrazinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
53. N-(2-Pyrimidinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
54. N-(1,2,4-Triazin-3-yl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
55. N-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
56. N-(6-Propyloxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
57. N-(6-Isopropyloxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
58. N-(6-Allyloxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
59. N-(6-(4-Pyridinyloxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
60. N-(6-Phenyloxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
61. N-(6-(4-Methoxyphenyloxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

62. N-(6-(3-Trifluormethylphenoxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
mid
63. N-(6-(4-Cyanophenoxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
64. N-(6-(2-Methoxyphenoxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
65. N-(6-(3-Methoxyphenoxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
66. N-(6-(4-methylphenoxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
67. N-(6-(4-Ethoxycarbonylphenoxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
68. N-(2-Benzimidazolyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
69. N-(2-Benzthiazolyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
70. N-(2-Methyl-4-chinolinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
71. N-(5-Methyl-7-hydroxy-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
72. N-(1,4-Dihydroxy-5-phthalazinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
73. N-Phenyl-2,3'-dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclopropan-indol]-6'-carboxamid
74. N-Phenyl-2,3'-dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclohexan-indol]-6'-carboxamid
75. 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-benzyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
76. 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-N-ethyl-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
77. N-(4-Biphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid, Fp. 288-291 °C.
78. N-(4-Methylsulfonylamino-phenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
79. N-(4-Phenylsulfonylamino-phenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

Beispiel 1

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

- a) 25 g (0,142 Mol) 6-Amino-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-(2H)-indolin-2-on in 250 ml 2N HCl wurden unter Eiskühlung innerhalb von 15 Minuten mit einer Lösung aus 10,3 g (0,15 Mol) NaNO₂ in 20 ml Wasser versetzt und nach der Zugabe 15 Minuten gerührt. Nach Versetzen mit 2,13 g (0,036 Mol) Harnstoff wurde die klare Lösung nach weiteren 10 Minuten Rühren zu einer auf 50 °C erwärmten Lösung aus 24,4 g (0,5 Mol) NaCN, 15,2 g (0,17 Mol) CuCN und 22,6 g (0,21 Mol) Na₂CO₃ in 820 ml Wasser getropft und 5 Minuten auf 90 °C erhitzt.
- Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach Trocknung aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 15 g (57 %) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril als farblose Kristalle mit dem Fp. 243 bis 246 °C.
- b) 12,2 g 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-1H-indol-6-carbonitril wurden in 150 ml 20 % KOH 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, abgekühlt, mit conc. Salzsäure neutralisiert, das Kristallisat abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 13,1 g (98 %) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure mit dem Fp. 295 bis 300 °C (Zers.).
- c) 8 g 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure und 1 Tropfen Dimethylformamid erhitzte man in 50 ml Thionylchlorid 1 Stunde unter Rückfluß zum Sieden, wobei die Substanz in Lösung geht. Man entfernte das Thionylchlorid i. Vak., suspendierte den Rückstand in Dichlormethan und tropfte ihn zu einer Lösung von 1,6 ml Anilin und 2,7 ml Triethylamin in 30 ml Dichlormethan bei 15 °C Innentemperatur. Man rührte noch 15 Minuten bei Raumtemperatur, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., digerierte der Rückstand mit Wasser, saugte ab und kristallisierte aus Essigester um. Man erhielt 2,8 g (56 %) der Titelverbindung mit dem Fp. 205 bis 206 °C.

Analog dem Beispiel 1 erhielt man durch Umsetzung mit den angegebenen Aminen anstelle des Anilins die folgenden Verbindungen:

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
5	2 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-indol-6-carboxamid aus 3-Tri-fluormethylanilin	34 % 182-186°C	Essig- ester
10	3 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-pyridinyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Pyridinamin	53 % 336-341°C	Methanol
15	4 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-[6-(3-pyridinyloxy)-3-pyridinyl]-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-(3-Pyridinyloxy)-5-pyridinamin	48 % 198-200°C	Essig- ester
20	5 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-[4-(4,5-dihydro-4-methyl-6-oxo-(1H)-3-pyridazinyl)-phenyl]-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-(4,5-Dihydro-4-methyl-6-oxo-(1H)-3-pyridazinyl)-anilin	78 % 273-278°C	Isopropanol
25	6 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-nitrophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Nitroanilin	62 % 268-271°C	Ethanol
30	7 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-dimethylaminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid x 0.5 H ₂ O aus 4-Dimethylaminoanilin	60 % 333-335°C	DMF/Wasser

40

45

50

55

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
5.			
8	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-hydroxy-2-methyl-phenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid x H ₂ O aus 4-Hydroxy-2-methylanilin	17 % 110-130°C	Essigester
10.			
9	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-(2-pyridinyl)ethyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-(2-Pyridinyl)ethanamin	70 % 185-187°C	Essigester
15			
10	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-(1,2,4-triazolo[4,3-a]-pyridinyl))-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid x 0.5 H ₂ O aus 1,2,4-Triazolo[4,3-a]-pyridin-3-amin	42 % 310-312°C	Methanol
20			
11	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-methylphenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Methylanilin	48 % 245-247°C	Ethanol
25			
12	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Fluoranilin	64 % 235-236°C	Ethanol
30			
13	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-cyanophenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Cyanoanilin	44 % 264-266°C	Essigester
35			
14	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-methoxyphenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus Methoxyanilin	68 % 211-213°C	Essigester
40			
15	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-chlorphenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus 3-Chloranilin	46 % 233-235°C	Essigester
45			
16	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-methylphenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-Methylanilin	45 % 219-221°C	Essigester
50			
17	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-hydroxyphenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Hydroxyanilin	58 % 218-221°C	Essigester
55			

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
18	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Methoxyanilin	62 % 241-242°C	Ethanol/Wasser
19	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-ethoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Ethoxyanilin		
20	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-allyloxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus Allyloxyanilin		
21	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3,4-Methylenedioxyanilin	34 % 266-271°C	Ethanol
22	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3,4-Ethylenedioxyanilin	25 % 275-278°C	Ethanol
23	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthyl))-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl)amin		
24	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(5-(1H)-tetrazolyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 5-(1H)-Tetrazolylamin		
25	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-(1H)-(1,2,4-triazolyl))-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3-(1H)-(1,2,4-Triazolyl)amin		
26	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-hydroxy-4-methyl-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-Hydroxy-4-methylanilin		

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
5	27 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-cyanophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3-Cyanoanilin	67 % 304-307°C	Ethanol/ Eisessig
10	28 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-ethoxycarbonylmethyloxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-(Ethoxycarbonylmethyloxy)anilin	44 % 204-206°C	Essigester

Beispiel 29

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-aminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

25 2.6 g (8 mmol) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-nitrophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid (aus Beispiel 6) in 50 ml Methanol hydrierte man in Gegenwart von 0.3 g 10 % Pd auf Kohle bei Normaldruck und Raumtemperatur. Nach 2 h saugte man ab, entfernte das Lösungsmittel i.Vak. und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan/mit Ammoniak ges. Methanol = 95:5). Man entfernte das Lösungsmittel im Vak., digerierte den Rückstand mit Essigester, saugte ab und trocknete den Rückstand bei 100°C i. Vakuum. Man erhielt 1.40 g (61 %) der Titelverbindung mit dem Fp. 216-218°C, der pro Mol noch 0.5 Mol Wasser anhaftete.

Beispiel 30

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid

35 2.3 g (10 mmol) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonsäure, 1 Tropfen DMF und 15 ml Thionylchlorid erhitzte man 30 min unter Rückfluß zum Sieden. Man entfernte das Thionylchlorid i. Vakuum. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt. Man tropfte das in 20 ml Dichlormethan gelöste Rohprodukt zu einer Lösung von 2.5 g (20 mmol) p-Anisidin in 50 ml Dichlormethan unter Eiskühlung. Nach 15 min gab man 50 ml Wasser zu, trennte die organische Phase ab und entfernte das Lösungsmittel i. Vakuum. Den Rückstand reinigte man säulenchromatographisch (400 ml Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol = 20:1). Reine Fraktionen dampfte man i.Vak. ein, digerierte den Rückstand mit Ether, saugte ab und trocknete i. Vak. bei 100°C. Man erhielt 1.9 g (61 %) der Titelverbindung mit dem Fp. 169-171°C.

Analog dem Beispiel 30 stellte man durch Umsetzung der 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo(1H)-indol-5-carbonsäure mit den angegebenen Anilinen die folgenden Beispielverbindungen her:

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
31	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-cyanophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid aus 4-Cyanoanilin		
32	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid aus 4-Trifluormethylanilin		
33	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-ethoxycarbonylmethyl-oxophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid aus 4-(Ethoxycarbonylmethoxy) anilin	50 % 127-129 C	Essigester

Beispiel 34

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

a) 3.1 ml (0.038 mol) Ethyliodid tropfte man bei Raumtemperatur zu 5.9 g (0.032 mol) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo(1H)-indol-6-carbonitril (aus Beispiel 1a) und 5.3 g (0.038 mol) K_2CO_3 in 50 ml Dimethylformamid. Man rührte noch 2 h bei 40°C, goß in 220 ml Wasser und saugte den Niederschlag ab: 6.7 g (100 %) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril mit dem Fp. 81-83°C.

b) Nach der Vorschrift von Beispiel 1b erhielt man daraus 7.3 g (98 %) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure mit dem Fp. 228-231°C.

c) Nach der Vorschrift von Beispiel 1c erhielt man aus 3.8 g (0.015 mol) dieser Substanz 3.6 g (78 %) der Titelverbindung mit dem Fp. 227-230°C.

Beispiel 35

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

Durch Umsetzung der in Beispiel 34 b hergestellten 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure mit 4-Fluoranilin analog dem Beispiel 1 c erhielt man 58 % der Titelverbindung mit dem Fp. 179-181°C nach Umkristallisation aus Essigester.

Beispiel 36

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-N-(4-cyanophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

Analog dem Beispiel 35 erhielt man durch Umsetzung mit 4-Cyanoanilin 63 % der Titelverbindung mit dem Fp. 211-213°C nach Umkristallisation aus Essigester.

Beispiel 37

2,3-Dihydro-1,3,3-trimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

2.8 g 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid (10 mmol), 2.8 g (20 mmol) Methyliodid und 2.5 g K_2CO_3 (20 mmol) rührte man in 50 ml Dimethylformamid 3 h auf 70°C. Nach dem Abkühlen versetzte man mit Wasser, dekantierte und versetzte wieder mit Wasser. Den Rückstand reinigte man säulenchromatographisch (RP-18; Methanol:Wasser: NH_4OH = 80:20:1). Reine Fraktionen wurden bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft, anschließend abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 2.3 g der Titelverbindung (78 %) mit dem Fp. 184-186°C.

Beispiel 38

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-propyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid erhielt man in 65 % Ausbeute analog dem Beispiel 37 durch Umsetzung mit Propyliodid. Fp. 160-162°C.

Beispiel 39

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-allyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid erhielt man in 63 % Ausbeute

analog dem Beispiel 37 durch Umsetzung mit Allylbromid. Fp. 186-188°C.

Beispiel 40

5 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid erhielt man in 53 % Ausbeute analog dem Beispiel 37 durch Umsetzung mit Isobutyljodid, Fp. 143-144°C.

10 Beispiel 41

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-ethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid erhielt man in 48 % Ausbeute analog dem Beispiel 1c durch Umsetzung mit N-Ethylanilin, Fp. 221-223°C.

15 Beispiel 42

4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-phenyl-2-oxo-7-chinolin-carboxamid

20 a) Nach der Vorschrift aus Beispiel 1 a erhielt man aus 3,4-Dihydro-(1H)-chinolin-2-on 4.0 g (63 %) 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolin-carbonitril mit dem Fp. 207-209°C.

b) Nach der Vorschrift aus Beispiel 1 b erhielt man daraus quantitativ 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonsäure mit dem Fp. 314-316°C.

25 c) 2.7 g (12.3 mmol) 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonsäure gab man zu einer Lösung von 3.8 g (18.5 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 1.1 ml (12.3 mmol) Anilin in 80 ml Dichlormethan. Man rührte 4 h bei Raumtemperatur, saugte den Niederschlag ab und kristallisierte aus Ethanol um. Man erhielt 1.2 g der Titelverbindung mit dem Fp. 249-251°C.

30 Analog dem Beispiel 42 stellte man durch Umsetzung der 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonsäure und den angegebenen Anilinen die folgenden Beispielverbindung her:

35

40

45

50

55

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
43	4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-(3-trifluormethylphenyl)-2-oxo-7-chinolincarboxamid aus 3-Trifluormethylanilin	18 % 275-277 C	Ethanol
44	4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-(4-cyanophenyl)-2-oxo-7-chinolincarboxamid aus 4-Cyanoanilin	10 % 298-301 C	Ethanol
45	4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-7-chinolincarboxamid aus 4-Methoxyanilin	43 % 257-259 C	Ethanol
46	4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-(4-pyridinyl)-2-oxo-7-chinolincarboxamid aus 4-Pyridinamin	20 % 306-309 C	Ethanol
47	4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-ethyl-N-phenyl-2-oxo-7-chinolincarboxamid aus N-Ethylanilin	11 % 239-241 C	Ethanol

Beispiel 48

5 2',3'-Dihydro-N-(3-methoxyphenyl)-2'-oxo-spiro[cyclopentan-1,3'-(1'H)-indol]-6'-carboxamid

a) Analog dem Beispiel 1a erhielt man aus 6'-Amino-1',3'-dihydro-spiro[cyclopentan-1,3'-(2H)-indol]-2'-on in 30 % Ausbeute 2',3'-Dihydro-2'-oxo-spiro[cyclopentan-1,3'-(1'H)-indol]-6'-carbonitril mit dem Fp. 178-182°C als orangefarbene Kristalle.

10 b) Daraus erhielt man analog dem Beispiel 1b in 88 % Ausbeute 2',3'-Dihydro-2'-oxo-spiro[cyclopentan-1,3'-(1'H)-indol]-6'-carbonsäure mit dem Fp. 272-276°C als orangefarbene Kristalle.

c) Analog dem Beispiel 1c erhielt man daraus mit 3-Methoxyanilin die Titelverbindung in 34 % Ausbeute mit dem Fp. 227°C.

Beispiel 49

20 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo-7-chinolincarboxamid

mit dem Fp. 281-284°C erhielt man in 30 % Ausbeute analog dem Beispiel 42 durch Umsetzung mit 4-Fluoranilin.

Beispiel 50

1-Benzyl-2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

30 mit dem Fp. 84-88°C erhielt man in 58 % Ausbeute analog dem Beispiel 37 durch Umsetzung mit Benzylbromid.

Analog dem Beispiel 1 erhielt man durch Umsetzung mit den angegebenen Aminen anstelle des Anilins die folgenden Verbindungen:

	Bezeichnung	Ausb. Fp.	Lsg.mittel
5	51 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-pyridinyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-Pyridinamin	18 ° 267-269°C	Ethanol
10	52 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-pyridinyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3-Pyridinamin	45 ° 227-229°C	Ethanol
15	53 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-chlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-Chloranilin	48 ° 235-236°C	Ethanol
20	54 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-Methoxyanilin	30 ° 221-223°C	Essigester
25	55 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-(3-ethoxycarbonyl-propyl-oxy)-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-(3-Ethoxycarbonyl-propyl-oxy)-anilin	33 ° 165-166°C	Ethanol
30	56 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-chlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Chloranilin	66 ° 249-250°C	Ethanol/ Wasser
35	57 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-nitrophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3-Nitroanilin	68 ° 301-303°C	Ethanol/ Eisessig
40	58 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2,6-dichlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2,6-Dichloranilin	29 ° 212-213°C	Ethanol/ Wasser
45	59 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3,5-dichlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3,5-Dichloranilin	60 ° 261-265°C	Ethanol/ Wasser

50

55

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
5	60 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(8-chinoliny1)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 8-Chinolinamin	59 % 269-272°C	Ethanol
10	61 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3,4-dichlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3,4-Dichloranilin	49 % 302-304°C	Isopropanol

15 Analog dem Beispiel 30 stellte man durch Umsetzung der 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonsäure mit den angegebenen Anilinen die folgenden Beispielverbindungen her:

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
20	62 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid aus Anilin	62 % 283-285°C	Essigester
25	63 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid aus 4-Fluoranilin	58 % 276-278°C	Ethanol

30 Beispiel 64

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-N-(4-pyridinyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

35 Analog dem Beispiel 35 erhielt man durch Umsetzung mit 4-Pyridinamin 60 % der Titelverbindung mit dem Fp. 209-211°C nach Umkristallisation aus Ethanol/Wasser.

40 Beispiel 65

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-aminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

45 Analog dem Beispiel 29 erhielt man durch Hydrierung der Beispielverbindung 57 die Titelverbindung in 95 % Ausbeute mit dem Fp. 244-245°C nach Umkristallisation aus Methanol.

Beispiel 66

50 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-acetaminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

55 0.83 g (2.4 mmol) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-aminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid (aus Beispiel 29) rührte war in 5 ml 2N Essigsäure und 5 ml (53.4 mmol) Acetanhydrid 3 h bei 40°C. Man entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Silicagel; Isohexan: Essigester: Methanol = 5 : 4 : 0.5) und erhielt 0.6 g (63 %) der Titelverbindung mit dem Fp. 294-295°C.

Beispiel 672,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-acetaminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

5 erhielt man in 73 % Ausbeute analog Beispiel 66 aus der in Beispiel 65 hergestellten Verbindung Fp. 311-313°C.

10 Beispiel 682,3-Dihydro-3,3-dimethyl-(4-butylphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

15 mit dem Fp. 208-210°C erhielt man analog dem Beispiel 1 durch Umsetzung mit 4-Butylanilin.

Beispiel 6920 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-(4-tert.butylphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

mit dem Fp. 260-263°C erhielt man in 78 % Ausbeute analog dem Beispiel 1 durch Umsetzung mit 4-tert. Butylanilin.

25

Beispiel 7030 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-(4-octylphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

mit dem Fp. 178-180°C erhielt man in 47 % Ausbeute analog dem Beispiel 1 durch Umsetzung mit 4-n-Octylanilin.

35

Beispiel 7140 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

mit dem Fp. 258-260°C erhielt man in 50 % Ausbeute analog dem Beispiel 1 durch Umsetzung mit 4-Aminobenzosäuremethylester.

45 Beispiel 722,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-ethoxycarbonylpropyloxy-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

50 mit dem Fp. 96 - 98°C erhielt man in 48 % Ausbeute analog dem Beispiel 1 durch Umsetzung mit 3-(3-Aminophenoxy)butansäure-ethylester.

Beispiel 73

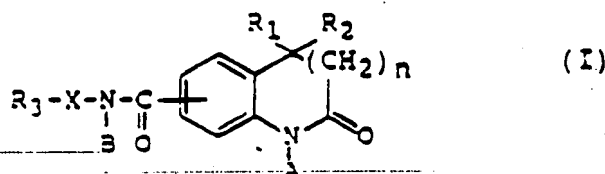
55

2', 3'-Dihydro-N-phenyl-2'-oxo-spiro[cyclopentan-1,3'-(1'H)-indol]-6'-carboxamid

mit dem Fp. 249°C erhielt man in 40 % Ausbeute analog dem Beispiel 48 durch Umsetzung mit Anilin.

Ansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

A und B gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, Benzyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeuten,

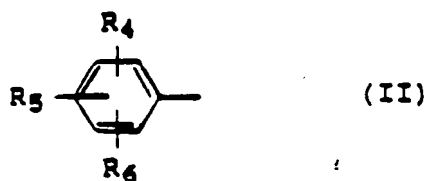
R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, oder C₃-C₇-Cycloalkylgruppe

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet, oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₇-Cycloalkylring bilden,

n die Werte 0 oder 1 annehmen kann,

X eine Bindung oder eine C₁-C₆-Alkylengruppe bedeutet,

R₃ einen aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsring mit 1 bis 4 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können und die Sechsringe gewünschtenfalls durch eine Pyridinyloxy- oder Phenyloxygruppe substituiert sein können oder die Fünf- oder Sechsringe mit einem Phenylring oder einem aromatischen Fünf- oder Sechsring mit 1 bis 4 Heteroatomen zu einem Bicyclus kondensiert sein können und gewünschtenfalls die Fünf- oder Sechsringe, die Bicyclen, die Pyridinyloxy- und die Phenyloxygruppe durch eine oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₂-C₆-Alkenyloxy-, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-, Carboxyl-, C₁-C₆-Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert sein können, oder R₃ einen Phenylring der allgemeinen Formel II bedeutet,



wobei R₄, R₅, R₆ gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Imidazolylgruppe, eine gewünschtenfalls mit C₁-C₆-Alkylgruppe substituierte Oxopyridazinylgruppe, die gewünschtenfalls hydriert sein kann, eine C₁-C₆-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Phenylsulfonylamino-, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-C₁-C₆-Alkylalkylsulfonylamino-, N-C₁-C₆-Alkyltrifluormethansulfonylamino-, C₁-C₆-Alkylsulfonylmethyl-, C₁-C₆-Alkylsulfonylmethyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, C₁-C₆-Alkylamino-, Di-C₁-C₆-alkylamino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder C₁-C₆-Alkylaminocarbonylamino-, eine C₁-C₆-Alkylmercapto-, C₁-C₆-Alkylsulfinyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Pyridinyloxy-, C₂-C₆-Alkenyloxy-, C₂-C₆-Alkynyloxy-, Cyan-C₁-C₆-alkyloxy-, Carboxy-C₁-C₆-alkyloxy-, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkyloxy-, Di-C₁-C₆-alkylamino-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können oder R₃ einen Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Biphenyl-, Methylendioxyphenyl- oder Ethylendioxyphenylrest bedeutet,

mit der Maßangabe, daß für den Fall, daß n die Zahl 1 und R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom bedeuten, X

keine C₁-C₆-Alkylengruppe sein kann,

deren Tautomere, optisch aktive Formen oder physiologisch verträgliche Salze organischer oder anorganischer Säuren.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß A ein Wasserstoffatom, eine Benzyl-, C₁-C₆-Alkyl- oder C₂-C₄-Alkenylgruppe und B ein Wasserstoffatom oder ein C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R₁ und R₂ jeweils eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder R₁ und R₂ gemeinsam einen C₅-C₆-Cycloalkyrling darstellen.

4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R₃ einen Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Thiazolyl-, Tetrazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Triazolyl-, Thiadiazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyrazinyl-, N,N'-Dioxy-pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-, Triazinyl-, Tetrazinyl-, Pyridinyl- oder N-Oxypyridinylrest, oder R₃ einen Indolyl-, Indazolyl-, Benzimidazolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl-, Chinoxolinyl-, Chinoxalinyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Benzoxazolyl-, Benzisoxazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Benzotriazolyl- oder Benzothiadiazolylrest, oder R₃ einen Naphthylridinyl-, Pteridinyl-, Purinyl-, Indolizinyl-, Thiopheno[2,3-b]pyrazinyl-, Triazolo[4,3-a]pyridinyl- oder Imidazo[1,2-a]pyridinylrest bedeutet.

5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R₃ einen Phenylrest bedeutet, der unsubstituiert oder durch C₁-C₄-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, C₁-C₄-Alkylsulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, C₁-C₄-Alkylmercapto-, C₁-C₄-Alkylsulfinyl-, C₁-C₄-Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₂-C₄-Alkenyloxy-, Trifluormethyl-, Imidazolyl-, Pyridinyl-, 4,5-dihydro-4-C₁-C₄-Alkyl-6-oxo-(1H)-Pyridazinyl-, C₂-C₄-Alkenyloxy-, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁-C₄-alkyloxy-, Nitro-, Amino-, C₁-C₄-Alkyl-carbonylamino-, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-, Chlor-, Fluor-, Cyano- oder Di-C₁-C₄-Alkylaminogruppen substituiert sein kann, oder R₃ einen Methylenedioxyphenyl-, Ethylenedioxyphenyl-, Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl- oder Biphenylrest bedeutet.

6. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß für den Fall, daß n die Zahl 0 bedeutet, die R₃-X-N(B)-CO-Gruppe in 5- oder 6-Stellung des Oxindolrings steht, oder für den Fall, daß n die Zahl 1 bedeutet, die R₃-X-N(B)-CO-Gruppe in 7- oder 8-Stellung des Tetrahydrochinolinrings steht.

7. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß R₃ den Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Isothiazolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiadiazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl-, N-Oxypyridinyl-, Pyrazinyl-, N,N'-Dioxypyrazinyl-, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-, Triazinyl-, Tetrazinyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Benzthiazolyl-, Indazolyl-, Chinolin-, Pyridinyloxypyridinyl- oder Phenoxypyridinylrest darstellt sowie deren durch C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₂-C₄-Alkenyloxy-, C₁-C₄-Alkylmercapto-, Chlor-, Amino- oder Hydroxy substituierten Derivate.

8. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß R₁ und R₂ jeweils eine Methylgruppe darstellen, und A und B ein Wasserstoffatom und X einen Valenzstrich bedeuten.

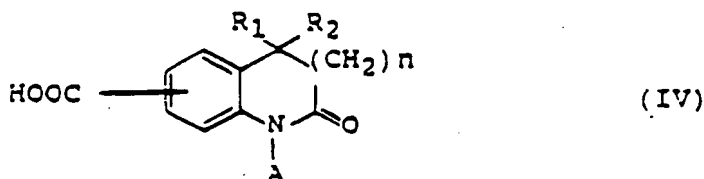
9. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1-8, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
- 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-indol-6-carboxamid
- 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-pyridinyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
- 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-[6-(3-pyridinyloxy)-3-pyridinyl]-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
- 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-hydroxy-2-methyl-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
- 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
- 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

10. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1-9 neben pharmazeutisch üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen.

11. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1-9 zur Herstellung von Arzneimitteln mit erythrozytenaggregations- oder thrombozytenaggregationshemmender Wirkung.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel IV



in der

A ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, Benzyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet,

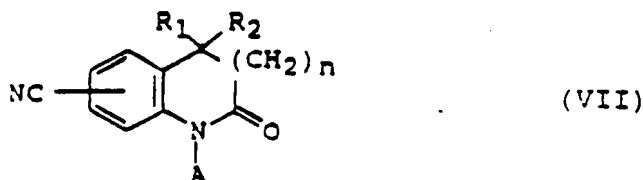
R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₇-Cycloalkylring bilden,

n die Werte 0 oder 1 annehmen kann, sowie

deren C₁-C₆-Alkylester, Anhydride oder Säurehalogenide, mit Ausnahme der Verbindungen 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-7-chinolin-carbonsäure, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-carbonsäure, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-5-carbonsäure, 1-Ethyl-2,3 dihydro-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonsäure, 1',2'-Dihydro-2'-oxo-spiro[cyclopropan-1,3'-(3H)-indol]-6'-carbonsäure, 2,3-Dihydro-2-oxo-(1H)-indol-7-carbonsäure, 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-1H-indol-5-carbonsäure und 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-6-carbonsäure.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel VII



in der

A ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, Benzyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₇-Cycloalkylring bilden, und

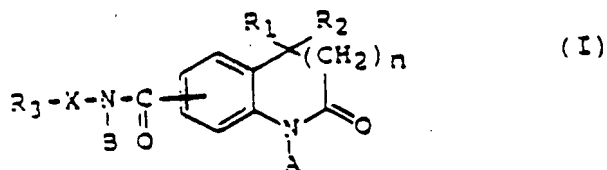
n die Werte 0 oder 1 annehmen kann,

mit Ausnahme der Verbindung 2,3-Dihydro-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonitril.

14. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 12 oder 13 zur Herstellung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1-9.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES, GR

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

A und B gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, Benzyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeuten,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe

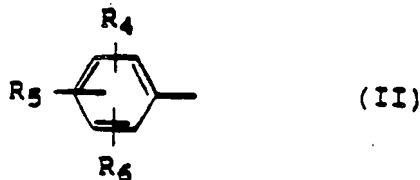
R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₇-Cycloalkylring bilden,

n die Werte 0 oder 1 annehmen kann,

X eine Bindung oder eine C₁-C₆-Alkylengruppe bedeutet,

R₃ einen aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsring mit 1 bis 4 Heteroatomen darstellt, wobei die

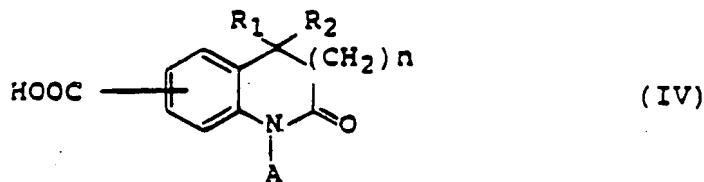
Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können und die Sechsringe gewünschtenfalls durch eine Pyridinyloxy- oder Phenyloxygruppe substituiert sein können oder die Fünf- oder Sechsringe mit einem Phenylring oder einem aromatischen Fünf- oder Sechsring mit 1 bis 4 Heteroatomen zu einem Bicyclus kondensiert sein können und gewünschtenfalls die Fünf- oder Sechsringe, die Bicyclen, die Pyridinyloxy- und die Phenyloxygruppe durch eine oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₂-C₆-Alkenyloxy-, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-, Carboxyl-, C₁-C₆-Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert sein können, oder R₃ einen Phenylring der allgemeinen Formel II bedeutet,



wobei R₄, R₅, R₆ gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Imidazolylgruppe, eine gewünschtenfalls mit C₁-C₆-Alkylgruppen substituierte Oxypyridazinylgruppe, die gewünschtenfalls hydriert sein kann, eine C₁-C₆-Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Phenylsulfonylamino-, C₁-C₆-Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-C₁-C₆-Alkylalkansulfonylamino-, N-C₁-C₆-Alkyltrifluormethansulfonylamino-, C₁-C₆-Alkylsulfonylmethyl-, C₁-C₆-Alkylsulfinylmethyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Aminyl- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, C₁-C₆-Alkylamino-, Di-C₁-C₆-alkylamino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder C₁-C₆-Alkylaminocarbonylamino-, eine C₁-C₆-Alkylmercaptano-, C₁-C₆-Alkylsulfinyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Pyridinyloxy-, C₂-C₆-Alkenyloxy-, C₂-C₆-Alkinyloxy-, Cyan-C₁-C₆-alkyloxy-, Carboxy-C₁-C₆-alkyloxy-, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₆-alkyloxy-, Di-C₁-C₆-alkylamino-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können oder R₃ einen Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Biphenyl-, Methylendioxyphenyl- oder Ethylendioxyphenylrest bedeutet, mit der Maßangabe, daß für den Fall, daß n die Zahl 1 und R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom bedeuten, X keine C₁-C₆-Alkylengruppe sein kann, deren Tautomere, optisch aktive Formen oder physiologisch verträgliche Salze organischer oder anorganischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein Amin der allgemeinen Formel III

R₃-X-NH-B (III),

in der R₃, B und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel IV



in der A, R₁, R₂ und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder mit einem reaktiven Derivat hiervon, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I acyliert, oder gegebenenfalls die so hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I nachträglich in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umwandelt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der A ein Wasserstoffatom, eine Benzyl-, C₁-C₆-Alkyl- oder C₂-C₄-Alkenylgruppe und B ein Wasserstoffatom oder ein C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_1 und R_2 jeweils eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder R_1 und R_2 gemeinsam einen C_5 - C_6 -Cycloalkylring darstellen.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_3 einen Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Thiazolyl-, Tetrazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Triazolyl-, Thiadiazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyrazinyl-, N,N'-Dioxy-pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-, Triazinyl-, Tetrazinyl-, Pyridinyl- oder N-Oxypyridinylrest, oder R_3 einen Indolyl-, Indazolyl-, Benzimidazolyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Cinnoliny-, Phthalazinyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Benzoxazolyl-, Benzisoxazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzoisothiazolyl-, Benzotriazolyl- oder Benzothiadiazolylrest, oder R_3 einen Naphthylridinyl-, Pteridinyl-, Purinyl-, Indoliziny-, Thiopheno[2,3-b]pyrazinyl-, Triazolo[4,3-a]pyridinyl- oder Imidazo[1,2-a]pyridinylrest bedeutet.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_3 einen Phenylrest bedeutet, der unsubstituiert oder durch C_1 - C_4 -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, C_1 - C_4 -Alkylsulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, C_1 - C_4 -Alkylmercapto-, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl-, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C_1 - C_8 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_2 - C_4 -Alkenyloxy-, Trifluormethyl-, Imidazolyl-, Pyridinyloxy-, 4,5-dihydro-4- C_1 - C_4 -Alkyl-6-oxo-(1H)-Pyridazinyl-, C_2 - C_4 -Alkenyloxy-, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl-, C_1 - C_4 -alkyloxy-, Nitro-, Amino-, C_1 - C_4 -Alkyl-carbonylamino-, C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl-, Chlor-, Fluor-Cyano- oder Di- C_1 - C_4 -Alkylaminogruppen substituiert sein kann, oder R_3 einen Methylendioxyphenyl-, Ethylendioxyphenyl-, Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl- oder Biphenylrest bedeutet.

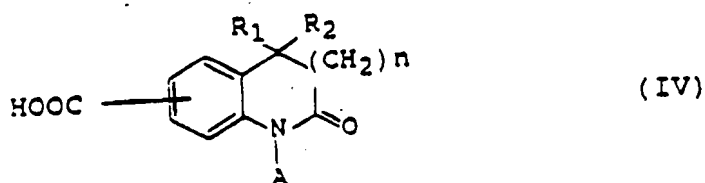
6. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_3 den Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Isothiazolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiadiazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl-, N-Oxypyridinyl-, Pyrazinyl-, N,N'-Dioxypyrazinyl-, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-, Triazinyl-, Tetrazinyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Benzthiazolyl-, Indazolyl-, Chinolin-, Pyridinyloxypyridinyl- oder Phenoxypyridinylrest darstellt sowie deren durch C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_2 - C_4 -Alkenyloxy-, C_1 - C_4 -Alkylmercapto-, Chlor-, Amino- oder Hydroxy substituierten Derivate.

7. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_1 und R_2 jeweils eine Methylgruppe darstellen, und A und B ein Wasserstoffatom und X einen Valenzstrich bedeuten.

8. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Produkten enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I wie in Anspruch 1 angegeben, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen vermischt und in eine gebrauchsfertige pharmazeutische Formulierung überführt.

9. Verwendung von Verbindung der allgemeinen Formel I wie in Anspruch 1 angegeben zur Herstellung von Arzneimitteln.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindung der allgemeinen Formel IV



45

in der

A ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkiny-, Benzyl- oder eine C_3 - C_7 -Cycloalkylgruppe bedeutet,

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl- oder eine C_3 - C_7 -Cycloalkylgruppe bedeutet,

R_2 ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyl-, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet oder R_1 und R_2 zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C_3 - C_7 -Cycloalkylring bilden,

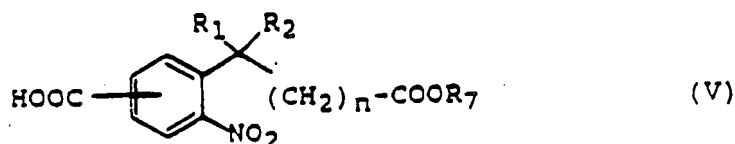
n die Werte 0 oder 1 annehmen kann, sowie

deren C_1 - C_6 -Alkylester, Anhydride oder Säurehalogenide,

mit Ausnahme der Verbindungen 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-7-chinolin-carbonsäure, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-carbonsäure, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-5-carbonsäure, 1-Ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonsäure, 1',2'-Dihydro-2'-oxo-spiro[cyclo-propan-1,3'-(3H)-indol]-6'-carbonsäure, 2,3-Dihydro-2-oxo-(1H)-indol-7-carbonsäure, 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-1H-indol-5-carbonsäure und 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-

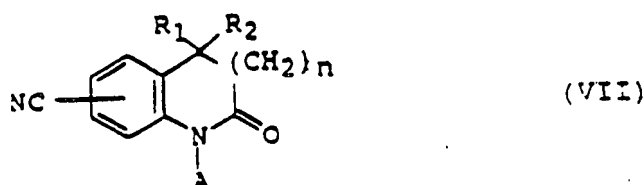
indol-6-carbonsäure, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der allgemeinen Formel V



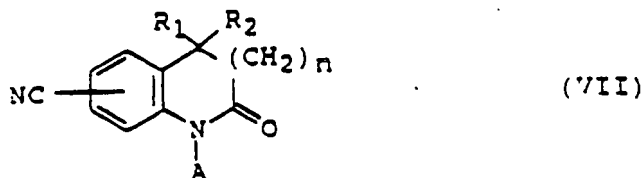
10 in der R₁, R₂ und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, und R₇ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe darstellt, reduziert, wobei unter Ringschluß Verbindungen der allgemeinen Formel IV resultieren, oder

b) Verbindungen der allgemeinen Formel VII



25 in der A, R₁, R₂ und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, verseift, oder die so hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel IV nachträglich in andere Verbindungen der allgemeinen Formel IV umwandelt.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII



in der

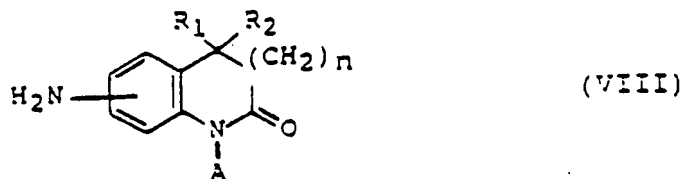
A, ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, Benzyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet,

40 R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeutet,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₇-Cycloalkylring bilden, und

n die Werte 0 oder 1 annehmen kann,

45 mit Ausnahme der Verbindung 2,3-Dihydro-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonitril, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in der A, R₁, R₂ und n die oben genannten Bedeutungen haben, diazotiert und mit Cyaniden umgesetzt (Sandmeyer-Reaktion).



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 89109511.9
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
D, A	<u>DE - A1 - 3 204 892</u> (OTSUKA PHARMACEUTICAL) * Anspruch 1; Zusammenfassung *	1, 10	C 07 D 209/34 C 07 D 215/22 A 61 K 31/40 A 61 K 31/47
A	<u>EP - A2 - 0 236 140</u> (OTSUKA PHARMACEUTICAL) * Ansprüche 1, 2 *	1, 10	
A	<u>EP - A2 - 0 255 134</u> (OTSUKA PHARMACEUTICAL) * Ansprüche 1, 2, 28 *	1, 10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
			C 07 D 209/00 C 07 D 215/00 A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 07-08-1989	Prüfer MARCHART
<div><div><p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p><p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p><p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p><p>A : technologischer Hintergrund</p><p>O : nichtschriftliche Offenbarung</p><p>P : Zwischenliteratur</p><p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p></div><div><p>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p><p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p><p>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p><p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p></div></div>			